

ALERGIA e INMUNOLOGÍA



PREGUNTAS QUE SE PLANTEARÁ

LOS 100 SECRETOS PRINCIPALES • PUNTOS CLAVE • PÁGINAS WEB

M. ERIC GERSHWIN
STANLEY M. NAGUWA



Versión en español de la 2.ª edición de la obra original en inglés
Allergy & Immunology Secrets
M. Eric Gershwin y Stanley M. Naguwa

Revisión
Ricard Cervera
Consultor. Servicio de Enfermedades Autoinmunes.
Hospital Clínic. Barcelona

Coordinación y producción editorial: EdiDe, S.L.
ISBN edición original: 1-56053-619-5
ISBN edición española: 84-8174-884-6
Depósito legal: M-34.079-2005
Impreso en España por Gráficas Hermanos Gómez, S.L.L.

ADVERTENCIA

La medicina es un área en constante evolución. Aunque deben seguirse unas precauciones de seguridad estándar, a medida que aumenten nuestros conocimientos gracias a la investigación básica y clínica habrá que introducir cambios en los tratamientos y en los fármacos. En consecuencia, se recomienda a los lectores que analicen los últimos datos aportados por los fabricantes sobre cada fármaco para comprobar la dosis recomendada, la vía y duración de la administración y las contraindicaciones. Es responsabilidad ineludible del médico determinar las dosis y el tratamiento más indicado para cada paciente, en función de su experiencia y del conocimiento de cada caso concreto. Ni los editores ni los directores asumen responsabilidad alguna por los daños que pudieran generarse a personas o propiedades como consecuencia del contenido de esta obra.

El editor

PRÓLOGO

La incidencia de la enfermedad alérgica es prácticamente epidémica. En efecto, las alergias se sitúan entre los problemas crónicos más comunes de la infancia y entre las dolencias más frecuentes de los adultos. Varios estudios nacionales han demostrado que hasta el 20% de los estadounidenses padecen rinitis alérgica y hasta el 10%, asma. Más del 90% de los pacientes alérgicos necesita algún tipo de tratamiento farmacológico intermitente. Estas abrumadoras estadísticas, así como la naturaleza crónica y, a veces, restrictiva de las alergias, se traducen en un estrés importante para los pacientes y sus familias. Sin embargo, a pesar de la amplia naturaleza del asma y de las alergias, y del hecho de que se han caracterizado bien a través de la historia clínica, sólo ahora se está definiendo el proceso básico de la enfermedad. En efecto, existe un amplio número de etiologías que interaccionan en las vías comunes de la enfermedad alérgica.

Debido a la omnipresente naturaleza de las alergias, médicos de diversas disciplinas intervienen en el tratamiento de los pacientes alérgicos. Aunque gran parte de la investigación sobre la alergia se realiza en grandes centros médicos universitarios, el mayor volumen asistencial es llevado a cabo por los médicos de asistencia primaria extrahospitalaria. En la University of California, hemos puesto énfasis en la necesidad de formar de manera continuada e intensiva a nuestro personal para mejorar la asistencia a las personas que sufren una enfermedad alérgica. La especialización en alergia e inmunología, una de las disciplinas de la medicina más fascinantes, atrae a estudiantes de medicina pediátrica e interna. Además, con el creciente número de alergias de inicio adulto, incluso los gerontólogos tienen que estar al corriente de los avances en el tratamiento de los problemas inmunológicos. Con este volumen, nuestro objetivo ha sido reunir importantes temas para el personal y los médicos de asistencia primaria con todo tipo de formación. Proporcionamos a los lectores material útil para ayudarles en sus numerosas exploraciones y quizás incluso fomentar una carrera en alergia e inmunología. Y, sobre todo, esperamos que mejore la asistencia a los pacientes.

Los directores de la edición apreciamos las valiosas colaboraciones de nuestros autores. Gracias, especialmente, a Nikki Phipps por la ardua tarea de reunir este manuscrito.

M. Eric Gershwin, M.D.
Stanley M. Naguwa, M.D.

COLABORADORES

Rahmat Afrasiabi, M.D.
Associate Clinical Professor, Division of Rheumatology/Allergy and Clinical Immunology, Department of Internal Medicine, University of California, Davis, School of Medicine, Davis, California; Enloe Hospital, Chico, California

Pearl Barzaga, M.D.
Staff Physician, Allergy Department, Kaiser-Permanente Medical Group, Hayward, California

Andrea Borchers, Ph.D.
Visiting Scholar, Division of Rheumatology/Allergy and Clinical Immunology, Department of Internal Medicine, University of California, Davis, School of Medicine, Davis, California

Christopher Chang, M.D., Ph.D.
Associate Professor, Division of Rheumatology/Allergy and Clinical Immunology, Department of Internal Medicine, University of California, Davis, School of Medicine, Davis, California

Gurtej S. Cheema, M.D.
Assistant Professor, Division of Rheumatology/Allergy and Clinical Immunology, Department of Internal Medicine, University of California, Davis, School of Medicine, Davis, California

Gordon Garcia, M.D.
Assistant Clinical Professor, Department of Pediatrics, University of California, Davis, School of Medicine, Davis, California; Kaiser Foundation Hospital, Sacramento, California

M. Eric Gershwin, M.D.
Division of Rheumatology, Allergy, and Clinical Immunology, University of California, Davis, School of Medicine, Davis, California

Rosemary Hallett, M.D.
Assistant Clinical Professor, Division of Rheumatology/Allergy and Clinical Immunology, Department of Internal Medicine, University of California, Davis, School of Medicine, Davis, California

Maurice E. Hamilton, M.D.
Clinical Professor, Division of Rheumatology/Allergy and Clinical Immunology, Department of Internal Medicine, University of California, Davis, School of Medicine, Davis, California

Russell J. Hopp, D.O.
Professor, Department of Pediatrics, Creighton University School of Medicine; St. Joseph Hospital, Omaha, Nebraska

Nicholas J. Kenyon, M.D.
Assistant Professor, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, University of California, Davis, School of Medicine, Davis, California

Fu-Tong Liu, M.D., Ph.D.
Professor and Chair, Department of Dermatology, University of California, Davis, School of Medicine, Davis, California

Samuel Louie, M.D.
Professor, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, University of California, Davis, School of Medicine, Davis, California

Stanley M. Naguwa, M.D.
Division of Rheumatology, Allergy, and Clinical Immunology, University of California, Davis, School of Medicine, Davis, California

Cristina Porch-Curren, M.D.
Clinical Fellow, Division of Rheumatology/Allergy and Clinical Immunology, Department of Internal Medicine, University of California, Davis, School of Medicine, Davis, California

Bruce T. Ryhal, M.D.
Clinical Professor, Division of Rheumatology/Allergy and Clinical Immunology, Department of Internal Medicine, University of California, Davis, School of Medicine, Davis, California; Senior Physician, Department of Allergy, Kaiser-Permanente Medical Center, Roseville, California

Arif M. Seyal, M.D.
Clinical Professor, Division of Rheumatology/Allergy and Clinical Immunology, Department of Internal Medicine, University of California, Davis, School of Medicine, Davis, California; Chief, Department of Allergy and Clinical Immunology, Kaiser-Permanente Medical Center, Roseville, California

Calvin So, M.D.
Clinical Fellow, Division of Rheumatology/Allergy and Clinical Immunology, Department of Internal Medicine, University of California, Davis, School of Medicine, Davis, California

E. Bradley Strong, M.D.
Assistant Professor, Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, University of California, Davis, School of Medicine, Davis, California

Suzanne S. Teuber, M.D.
Associate Professor, Division of Rheumatology/Allergy and Clinical Immunology, Department of Internal Medicine, University of California, Davis, School of Medicine, Davis, California

Robert D. Watson, M.D., Ph.D.
Allergy Department, MedClinic, CHW Medical Foundation; Mercy General Hospital, Sacramento, California

Mark Zlotlow, M.D.
Assistant Clinical Professor, Department of Pediatrics, University of California, Davis, School of Medicine, Davis, California; Assistant Chief, Allergy Department, North Valley CSA, Permanente Medical Group, Roseville, California

LOS 100 SECRETOS PRINCIPALES

Éstos son los 100 secretos principales del tablón de alertas. Resumen los conceptos, los principios y los detalles más relevantes de la alergia y la inmunología.

1. Aunque la tasa de prevalencia de la dermatitis atópica es del 10-12%, menos del 15% de los pacientes padece enfermedad después de la pubertad.
2. Ha habido un aumento del 75% en el asma notificada por los propios pacientes desde 1980 hasta 1994.
3. La probabilidad de asma a los 3 años de edad es del 55% sobre la base de factores de riesgo familiares, concentraciones de IgE, frecuencia de enfermedad y múltiples factores psicosociales.
4. Parece que la hipótesis higiénica explica el aumento de incidencia de alergias y asma sobre la base de un uso vigoroso de los linfocitos Th1.
5. Los cisteinil-leucotrienos son hasta 1.000 veces más potentes que la histamina y 100 veces más potentes que las prostaglandinas a la hora de inducir broncoconstricción.
6. La interacción VLA-4/VCAM-1 favorece la adherencia de los eosinófilos, junto con la interleucina-5.
7. La enzima principal en los gránulos citoplasmáticos de los mastocitos es la triptasa.
8. Los mastocitos derivan de las células progenitoras hematopoyéticas CD34+.
9. El tratamiento glucocorticoideo disminuye la proporción de células del líquido de lavado broncoalveolar que expresan IL-4 e IL-5 y favorece la desviación hacia una respuesta Th1.
10. La mayoría de los casos de litigio que implican toxicidad por hongos están basados en una mala ciencia.
11. Los alérgenos aerotransportados presentan el mayor peligro para la salud humana debido a su capacidad para penetrar en el aparato respiratorio.
12. Los aeroalérgenos más frecuentes se transportan en partículas de 2 a 60 μm de diámetro.
13. Para tratar la alergia de forma efectiva es importante saber a lo que el paciente es alérgico y también a lo que el paciente está expuesto.
14. Los aeroalérgenos más frecuentes son proteínas o glucoproteínas con un tamaño de 10 a 100 kd.
15. La mejor prueba para la evaluación de una sospecha de alergia alimentaria es la provocación con alimento a doble ciego, no las pruebas cutáneas, ni las pruebas de IgE específica de alérgeno.

16. Se puede obtener una concentración de triptasa como evidencia de una anafilaxia reciente.

17. Las pruebas de IgE específica de alérgeno se consideran menos sensibles, consumen más tiempo y son más costosas que las pruebas cutáneas.

18. Los betabloqueantes pueden aumentar la sensibilidad cutánea a las pruebas cutáneas.

19. Las pruebas cutáneas intradérmicas son el método diagnóstico preferido para la evaluación de las alergias a venenos y fármacos.

20. La alergia es responsable solamente de cerca del 50% de los casos de rinitis crónica.

21. El hallazgo de pólipos nasales en niños debería conducir al estudio de fibrosis quística.

22. Los antihistamínicos de primera generación pueden producir alteración psicomotriz incluso cuando el paciente no se nota sedado.

23. El 80% de los casos de rinitis alérgica comienzan antes de los 20 años de edad.

24. El asma es un síndrome de trastornos relacionados con la inflamación de las vías aéreas caracterizado por hiperreactividad de éstas, obstrucción reversible al flujo aéreo y síntomas episódicos de sibilancias y disnea.

25. La gravedad del asma, desde leve intermitente a grave persistente, debería determinarse en cada paciente sobre la base de las directrices actualizadas en 2002 del National Asthma Education and Prevention Program, que están disponibles en http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.html.

26. La rinosinusitis alérgica y la enfermedad por reflujo gastroesofágico son dos trastornos concomitantes que requieren tratamiento hasta en el 70% de los asmáticos.

27. La mayoría de los asmáticos tienen enfermedad de moderada a grave persistente y requieren tratamiento intensivo de control antiinflamatorio.

28. El tratamiento combinado de betaagonistas de larga duración y dosis de corticosteroides inhalados puede proporcionar un mejor control de la enfermedad que las dosis únicas elevadas de corticosteroides inhalados.

29. El seno esfenoidal drena al receso esfenoetmoidal localizado en el pico del esfenoides, lateral al septo y medial al cornete superior.

30. La exploración física puede ser anodina incluso en presencia de una infección activa de los senos.

31. La hiposmia/anosmia se observa más frecuentemente con la poliposis nasal.

32. Puede haber cefalea con la rinosinusitis pero es infrecuente en ausencia de otros síntomas de rinosinusitis.

33. La inmunoglobulina predominante de las secreciones nasales es la IgA.

34. La rinosinusitis maxilar unilateral es preocupante puesto que puede reflejar una lesión maligna obstructiva.

35. Cuando las lesiones urticariales tienen un componente purpúrico, son dolorosas y duran más de 24 horas, debería sospecharse una vasculitis urticarial y realizarse una biopsia cutánea.

36. Existe una asociación significativa entre la autoinmunidad tiroidea y la urticaria crónica. El paciente puede estar eutiroideo clínica y bioquímicamente.

37. Los autoanticuerpos para el receptor FcεRI de la IgE pueden ser una causa importante de urticaria crónica.

38. La dermatitis atópica se denomina «exantema que pica». No hay una lesión primaria pero el prurito intenso conduce al rascado y la excoriación.

39. Por lo general, la dermatitis atópica se presenta en la infancia; tiene una evolución crónica y recurrente y una distribución característica (adultos: superficies flexoras y manos; lactantes: cara y superficies extensoras); y se asocia con prurito.

40. La dermatitis atópica de inicio en el adulto es menos frecuente sin antecedentes de dermatitis atópica en la infancia; deberían considerarse otros diagnósticos.

41. Los agentes infecciosos pueden complicar la dermatitis atópica, más habitualmente el *Staphylococcus aureus.* El *S. aureus* coloniza el 90% de la piel con dermatitis atópica frente al 5% de los pacientes sanos.

42. Las alergias alimentarias se asocian con dermatitis atópica en un 20-30% de estos niños, siendo más frecuentes frente al huevo, la leche, el cacahuete, la soja y el trigo.

43. Los alimentos no son un desencadenante habitual de la dermatitis atópica en los adultos.

44. El aumento de la presión ocular se ha observado tanto con los corticosteroides tópicos como con los sistémicos.

45. La seguridad del ketorolaco no se ha establecido en las personas sensibles al ácido acetilsalicílico.

46. Los anticongestivos orales pueden precipitar un ataque de glaucoma agudo de ángulo estrecho.

47. El factor de necrosis tumoral alfa es el agente primario en la regulación al alza de las moléculas de adhesión.

48. La interleucina-5 es la citocina principal que promueve los eosinófilos.

49. La urticaria generalizada, el prurito, el enrojecimiento y el angioedema son las manifestaciones más frecuentes de la reacción anafiláctica.

50. Los pacientes que toman antagonistas betaadrenérgicos orales u oftálmicos pueden tener mayor probabilidad de padecer una anafilaxia grave y refractaria.

51. La combinación de antihistamínicos H_1 (p. ej., difenhidramina, 1 mg/kg hasta 75 mg) y antihistamínicos H_2 (p. ej., cimetidina, 300 mg) es más efectiva que cualquiera de ellos por separado.

52. La adrenalina inyectada intramuscularmente en la cara anterolateral del muslo produce concentraciones plasmáticas máximas más elevadas y rápidas y debería considerarse como la vía preferida y el lugar de administración durante la anafilaxia moderada y grave.

53. Un nivel bajo de autoinmunidad es crucial para la función inmunitaria normal.

54. Las enfermedades autoinmunitarias pueden dividirse en enfermedades autoinmunitarias específicas de órgano y enfermedades autoinmunitarias sistémicas.

55. Las enfermedades mediadas por los inmunocomplejos incluyen el lupus sistémico, la poliarteritis nudosa y la glomerulonefritis postestreptocócica.

56. Los factores de riesgo ambientales son críticos para la inducción de la enfermedad autoinmunitaria ya que la concordancia de autoinmunidad en gemelos monocigotos es inferior al 50%.

57. El término *alergia alimentaria* hace referencia a una reacción adversa a un alimento mediada por el sistema inmunitario. La mayoría de las reacciones adversas a los alimentos no están mediadas inmunológicamente.

58. ¡La presencia de IgE a un alimento *no* equivale a reactividad clínica al alimento!

59. La alergia alimentaria se confirma en cerca del 2% de la población adulta y del 5-8% de la población pediátrica.

60. Los ocho alimentos principales asociados con alergia alimentaria en EE.UU. son la leche de vaca, el huevo, el cacahuete, la soja, el trigo, los frutos secos, los crustáceos y el pescado. El sésamo está ganando importancia.

61. Los pacientes que sólo tienen reacciones alérgicas sistémicas leves a los alimentos pueden tener una anafilaxia que amenace la vida la siguiente vez que ingieran de forma accidental ese alimento y, por lo tanto, deberían ser remitidos a un alergólogo para diseñar el plan de actuación en anafilaxia.

62. Los factores de riesgo de muerte por anafilaxia inducida por alimentos incluyen el uso retardado o la falta de uso de adrenalina autoinyectable; antecedentes de asma; alergia al cacahuete, frutos secos o mariscos; y la edad (adolescentes y adultos jóvenes).

63. Esta página web no debería ser un secreto: *www.foodallergy.org.*

64. Una prueba de radioalergenoabsorción (RAST) positiva se hará negativa si se sigue a pacientes con RAST positivo a lo largo de varios años.

65. Se puede detectar IgE específica a veneno mediante RAST incluso en ausencia de pruebas cutáneas positivas y viceversa.

66. Se estima que (en EE.UU.) 40-50 personas fallecen cada año por alergia a picaduras de insectos, pero este número puede ser artificialmente bajo porque muchos casos pasan desapercibidos y mal diagnosticados como infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

67. La provisión de Epi-Pens es el cuidado estándar en pacientes con hipersensibilidad a picaduras de insectos.

68. Las presentaciones clínicas de las reacciones retardadas a las picaduras de himenópteros han incluido síndromes de Guillain-Barré, así como reacciones de tipo enfermedad del suero.

69. La mayoría de las reacciones adversas por fármacos no implican mecanismos inmunitarios.

70. Las pruebas cutáneas para la alergia a fármacos son más precisas cuando el fármaco es penicilina o una proteína y la reacción sospechada es por mecanismo tipo I, o mediada por IgE.

71. La anafilaxia inducida por fármacos implica la IgE, o anticuerpos alérgicos y mastocitos.

72. Los excipientes relacionados con fármacos, los conservantes o los contaminantes pueden producir una reacción alérgica en algunas personas.

73. Considérese la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) en los pacientes asmáticos dependientes de corticoides y, especialmente, en aquellos pacientes con fibrosis quística.

74. Las pruebas iniciales para la ABPA pueden incluir pruebas cutáneas para *Aspergillus* sp., IgE total y una radiografía de tórax.

75. Es necesario un índice de sospecha elevado para el diagnóstico de la neumonitis por hipersensibilidad (NH).

76. El diagnóstico precoz de la NH permite un pronóstico bueno y debería evitar la progresión hacia la enfermedad en estadio terminal.

77. Las formas aguda y crónica de la NH difieren en su presentación y pronóstico; ambas requieren antecedentes detallados de la exposición para identificar los desencadenantes causales.

78. Las serologías de hipersensibilidad (IgG específicas) son útiles pero no diagnósticas de NH *per se*.

79. Los corticosteroides sistémicos (y las medidas de evitación) son los tratamientos principales de la ABPA y de la NH.

80. Las características comunes de la inmunodeficiencia incluyen infecciones graves, prolongadas o frecuentes; una mala respuesta al tratamiento; infección por microorganismos inusuales o de baja virulencia; incapacidad para medrar; diarrea o malabsorción; dermatitis; enfermedad autoinmunitaria; neoplasia; enfermedad inflamatoria; trastorno hematológico; infección por vacunas vivas; y antecedentes familiares de inmunodeficiencia o consanguinidad.

81. Las inmunodeficiencias primarias que pueden presentarse en la vida adulta incluyen la deficiencia de IgA, la inmunodeficiencia variable común (IDVC), la inmunodeficiencia de subclases de IgG, la deficiencia de complemento y la deficiencia de anticuerpos específicos de inmunoglobulinas normales.

82. Las inmunodeficiencias primarias que pueden ser asintomáticas incluyen la deficiencia de IgA, la IDVC y la deficiencia de complemento.

83. Las características comunes de los trastornos de inmunodeficiencia por anticuerpos o linfocitos B incluyen las infecciones sinopulmonares recurrentes, la sepsis, la meningitis aséptica, las enfermedades autoinmunitarias, los trastornos hematológicos y la incidencia aumentada de neoplasias.

84. Las características comunes de los trastornos de inmunodeficiencia de los linfocitos T incluyen incapacidad para medrar, infecciones oportunistas, infecciones víricas, infecciones diseminadas, diarrea crónica, dermatitis e incidencia aumentada de neoplasia.

85. Las características comunes de los trastornos fagocíticos incluyen linfadenitis, abscesos cutáneos y viscerales, celulitis y gingivitis.

86. Las características comunes de la deficiencia de complemento incluyen infecciones bacterianas piógenas, meningitis por *Neisseria* y enfermedad autoinmunitaria.

87. De forma típica, la inmunoterapia requiere de 3 a 5 años para alcanzar una mejoría clínica sostenida.

88. La inmunoterapia produce cambios de anticuerpos, cambios de citocinas o cambios celulares.

89. El tratamiento betabloqueante es una contraindicación para la inmunoterapia.

90. La administración precoz de adrenalina es el tratamiento de elección de una reacción sistémica.

91. La inmunoterapia puede inhibir la progresión de la rinitis alérgica hacia el asma alérgica.

92. El 29% de los adultos estadounidenses usa tratamiento médico alternativo y complementario.

93. La seguridad de la mayoría de los suplementos botánicos no se ha estudiado.

94. Las interacciones farmacológicas con los suplementos dietéticos siguen siendo una preocupación clínica principal.

95. La mejoría global de las infecciones respiratorias altas con ciertos preparados de equinácea es muy pequeña.

96. Para realizar un diagnóstico preciso de mastocitosis, el paciente debe reunir un criterio principal y un criterio menor o tres criterios menores.

97. El factor de crecimiento primario de los mastocitos es el ligando *c-kit,* o el factor de célula madre.

98. La presentación cutánea más frecuente de la mastocitosis sistémica es la urticaria pigmentosa.

99. No hay un patrón genético consistentemente observado en la mastocitosis sistémica.

100. No hay cura conocida para la mastocitosis sistémica. El tratamiento de los síntomas es el pilar principal del tratamiento.

EPIDEMIOLOGÍA Y GENÉTICA DE LA ENFERMEDAD ALÉRGICA

Russell J. Hopp, D.O.

CAPÍTULO 1

EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS EN ESTADOS UNIDOS

1. ¿Cuál es la prevalencia actual de la dermatitis atópica en EE.UU.?

El International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) evaluó la prevalencia actual del eccema atópico con la siguiente pregunta: «¿Ha padecido alguna vez exantema pruriginoso que aparece y desaparece durante al menos 6 meses?» En la única localización de EE.UU., Seattle, la prevalencia en 12 meses era del 9,4% en los adolescentes de 13-14 años. La prevalencia global fue del 19,4%. Recientemente, se han notificado tasas de prevalencia global de hasta el 20%.

2. ¿Cuál es la prevalencia de la rinoconjuntivitis alérgica en EE.UU., según el estudio ISAAC?

El estudio ISAAC evaluó la prevalencia actual de la rinoconjuntivitis alérgica con dos preguntas:

1. En los últimos 12 meses, ¿ha tenido usted problemas de estornudos o agüilla nasal cuando *no* estaba acatarrado? ¿O con la gripe?
2. Si respondió sí, ¿se ha acompañado este problema nasal de picor de ojos y lagrimeo?

Dos localizaciones en Chicago y una localización en Seattle aportaron respuestas a estas preguntas sobre 7.000 niños de 13-14 años. La prevalencia en 12 meses variaba del 12 al 22%.

Strachan D, Sibbald B, Weiland S, et al: Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Pediatr Allergy Immunol 8:161-176, 1997.

3. ¿Cuáles fueron los resultados del Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) con respecto a la prevalencia de la rinitis alérgica?

En 1988-1994, el NHANES III recogió datos acerca de la rinoconjuntivitis alérgica estacional y perenne. Sobre la base de los datos de esta encuesta, la prevalencia de la rinitis alérgica es del 19,9% para las edades entre 6-11 años, del 26,8% para las edades entre 12-17 años, y del 29,6% para los mayores de 18 años. De los 71 millones de personas con rinitis alérgica, sobre la base de la población estadounidense actual, 13,6 millones padecen síntomas continuos.

Ma X, Fick RB, Kaplowitz HJ: Prevalence of allergic rhinoconjunctivitis in the United States: Data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1998-94 (NHANES III). Am J Respir Crit Care Med 161:A325, 2000.

4. ¿Qué porcentaje de la población estadounidense tiene pruebas cutáneas alérgicas positivas?

La encuesta NHANES II sobre la reactividad de las pruebas cutáneas alérgicas en EE.UU. desde 1976 hasta 1980 notificó que las tasas de respuesta a las pruebas cutáneas a uno

o más alérgenos habituales eran mayores en adolescentes y adultos jóvenes. Más hombres que mujeres y más negros que blancos tenían pruebas positivas. En el grupo de edad entre 6-11 años, el 18% de los blancos y el 28% de los negros tenían pruebas positivas. En el grupo de edad entre 12-17 años, en el 23% de los blancos y en el 36% de los negros eran positivas, con tasas similares para los individuos de edades entre 18-24 años. Las tasas eran inferiores en los individuos mayores de 25 años para ambos grupos raciales.

Gergen PJ, Turkeltaub PC, Kovar MG: The prevalence of allergic skin test reactivity to eight common aeroallergens in the U.S. population: Results from the Second National Health and Nutrition Examination Survey. J Allergy Clin Immunol 80:669-679, 1987.

5. ¿Cuál es la prevalencia actual del asma en los niños estadounidenses?

Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) publicaron un informe exhaustivo en 1988 que documentaba un aumento del 75% en el asma autonotificada desde 1980 hasta 1994. Este aumento abarcaba todas las razas, ambos sexos y todos los grupos de edad. Los niños mostraban aumentos notables: del 160% en los niños de 0-4 años y del 74% en los niños de edades 5-14 años.

El NHANES III determinó la prevalencia de asma diagnosticada por un médico en cualquier momento, con síntomas en el último año. La prevalencia fue del 6,6% en las edades entre 6-11 años y del 9,6% entre 12-17 años.

Centers for Disease Control and Prevention: Forecasted state-specific estimates of self-reported asthma prevalence United States, 1998. MMWR 47:102-125, 1998.

6. ¿Cómo se define el asma para el análisis de mortalidad y prevalencia?

Desde 1979, la Novena Clasificación de las Enfermedades (ICD-9) ha sido la base para definir el asma en el análisis de mortalidad, utilizando los códigos 493-493.X. Los CDC utilizan datos del National Health Interview Survey (NHIS). En 1997, el NHIS cambió la pregunta sobre la prevalencia actual de asma por las dos siguientes preguntas:

1. ¿Le ha dicho alguna vez su médico o algún otro profesional de la salud que su hijo tenga asma?
2. Durante los últimos 12 meses, ¿ha tenido su hijo algún episodio o algún ataque de asma?

Esta tasa se ha denominado prevalencia de ataque de asma. Las tasas (por 1.000) desde el cambio de las preguntas se resumen en la tabla 1-1.

Akinbami LJ, Schoendorf KC, Parker J: US childhood asthma prevalence estimates: The impact of the 1997 National Health Interview Survey redesign. Am J Epidemiol 158:99-104, 2003.

TABLA 1-1. • TASAS POR 1.000 DESDE LA REVISIÓN DE LAS PREGUNTAS

	1997	1998	1999	2000
Prevalencia global	54,4	53,1	52,7	55,3
Blanco/no hispano	52,2	52,1	49,9	53,4
Negro/no hispano	67,5	68,1	74,1	76,8
Hispano	51,3	47,4	44,5	42,1
0-4 años	41,2	46,5	42,1	43,5
5-10 años	58,5	53,0	57,2	57,5
11-17 años	60,4	68,0	56,2	61,5

7. ¿Cuál es la prevalencia de asma de inicio en el adulto de acuerdo con el NHIS?

El asma de inicio en el adulto no se ha beneficiado del sentido de la urgencia nacional o internacional que se ha tenido con el asma de inicio en la edad pediátrica. Sin embargo, los datos del NHIS (1980-1999) sugieren tendencias crecientes. Por cada 1.000 personas, se notificaban tasas para las edades 15-34, 35-64, y • 65 años. Hasta 1996, la pregunta se refería al asma autonotificada. Desde 1997, los datos se refieren a la prevalencia de ataque de asma (véase la pregunta 6). Los resultados se presentan en la tabla 1-2.

TABLA 1-2. • PREVALENCIA DE ATAQUE DE ASMA (TASAS POR 1.000)

Edad	1980	1985	1990	1995	1996	1997	1998	1999
15-34	30,0	36,1	37,3	57,8	67,2	44,2	37,5	42,2
35-64	29,9	30,8	38,4	50,1	46,2	37,0	35,7	33,4
• 65	31,9	38,6	36,3	39,4	45,5	27,3	28,7	22,5

8. Resuma los resultados del NHANES III con respecto al asma de inicio en el adulto.

El NHANES III (1988-1994) basó la prevalencia actual sobre el diagnóstico médico en cualquier momento de tiempo, con síntomas en el último año. A partir de los 20 años, la prevalencia fue del 4,5%, y por raza, la mayor prevalencia fue entre los negros no hispanos, con el 5,1%. La prevalencia de asma relacionada con el trabajo fue del 3,7%.

9. ¿Cuáles fueron los resultados del Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) con respecto a la prevalencia del asma?

El BRFSS investigó la prevalencia del asma en adultos • 18 años en 2001. Las encuestas telefónicas al azar se basaron en dos preguntas: 1) ¿le ha dicho alguna vez un médico, enfermera u otro profesional de la salud que usted padezca asma?, y 2) ¿sigue padeciéndola? La tasa global actual de asma fue del 7,2%, con rangos en los 50 estados y en el Distrito de Columbia entre el 5,3 y el 9,5%.

EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES FUERA DE EE.UU.

10. ¿Cuál es la prevalencia actual de la dermatitis atópica a nivel mundial?

El estudio ISAAC halló que los resultados de prevalencia en 12 meses para los niños de edades entre 13-14 años variaba desde prácticamente inexistente en China y Albania hasta del 15 al 20% en Nigeria, Reino Unido, Finlandia y Suecia.

PUNTOS CLAVE: EPIDEMIOLOGÍA



1. La prevalencia de la enfermedad atópica sigue aumentando.
2. Los factores de riesgo relativos principales para el desarrollo de asma incluyen alergia a la *Alternaria* y al polvo doméstico, así como el uso de antibióticos antes de la edad de 1 año.
3. Parece que el virus sincitial respiratorio desempeña un papel clave en el desarrollo de asma en algunos niños.
4. La prevalencia de asma en niños con edades entre 6-7 años varía del 10,2 al 26,8%.

Schultz-Larsen revisó la bibliografía mundial sobre la dermatitis atópica a fecha de 2002, y halló que las tasas de prevalencia eran 10-12% y que menos del 15% de los pacientes mantenían su enfermedad después de la pubertad.

Schultz-Larsen F, Hanafin JM: Epidemiology of atopic dermatitis. Immunol Allergy Clin North Am 22:1-24, 2002.

11. ¿Qué otros estudios se han centrado en la prevalencia de la dermatitis atópica fuera de EE.UU.?

- En un estudio alemán basado en el diagnóstico médico, la prevalencia del eccema atópico en niños de 6 años de edad fue del 15,7% en Alemania Oriental y del 12,9% en Alemania Occidental.
- En Alemania, una evaluación reciente sobre la prevalencia a lo largo del tiempo del eccema o de los síntomas de eccema en 1994/1995 y en 1999/2000 en niños de edades entre 6-7 y 13-14 años, utilizando los cuestionarios por escrito y por vídeo del ISAAC, mostró un cierto aumento de la prevalencia y los síntomas.
- En niños daneses con edades entre 5-16 años, la prevalencia fue del 7%, basándose en los síntomas y el diagnóstico médico.
- En niños noruegos con edades entre 7-12 años, se halló una tasa a lo largo de la vida del 24% sobre la base de cuestionarios.
- En niños entre 3-11 años del Reino Unido, la prevalencia actual es del 11,5%, con una tasa a lo largo de la vida del 20% sobre la base de los datos de las historias clínicas.

von Mutius E, Martinez FD, Fritzsch C, et al: Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. Am J Respir Crit Care Med 149:358-364, 1994.

12. ¿Cuál es la prevalencia de la rinoconjuntivitis alérgica?

En el estudio ISAAC (véase la pregunta 2 para el formato de la encuesta), los datos de prevalencia en 12 meses variaban desde menos del 5% en diversas naciones de la antigua Unión Soviética hasta por encima del 25% en Nigeria, Paraguay y Hong Kong, y cerca del 25% en Argentina, Canadá y Australia. En el Reino Unido fue similar a la de EE.UU., 12-22%, dependiendo de la localización. En Alemania, una evaluación reciente sobre la evolución en el tiempo de los síntomas de rinitis en 1994/1995 y 1999/2000, en niños entre 6-7 y 13-14 años, utilizando los cuestionarios por escrito y por vídeo del estudio ISAAC, mostró un aumento, especialmente en las niñas.

13. ¿Cuál es la prevalencia actual de asma en los niños?

El estudio ISAAC halló una prevalencia global del 10,2% en los niños con edades entre 6-7 años, teniendo el área oceánica de Nueva Zelanda y Australia una prevalencia regional del 26,8%, y la región oriental y norte de Europa, una prevalencia menor (3,2%). Las tasas en niños con edades entre 13-14 años variaron desde el 26% en la región oceánica hasta el 4,4% en la región oriental y del norte de Europa. En el Reino Unido (RU), las tasas fueron las más altas de todos los países de la Europa occidental: superiores al 19% en el RU frente al 13,0% en el resto de los países de Europa occidental, incluyendo el RU. En Alemania, una evaluación reciente de la tendencia a lo largo del tiempo del asma y de los síntomas de tipo asmático en 1994/1995 y 1999/2000, en niños entre 6-7 y 13-14 años, utilizando los cuestionarios por escrito y por vídeo del ISAAC, mostró un aumento notable, especialmente en niñas.

Strachan D, Sibbald B, Weiland S, et al: Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Pediatr Allergy Immunol 8:161-176, 1997.

14. ¿Cuál es la prevalencia de asma de inicio en el adulto en Europa?

El European Commission Respiratory Health Study I (ECRHS I), una encuesta multicéntrica sobre la prevalencia y los determinantes de asma en adultos con edades entre 20-44 años, es, probablemente, el estudio más amplio y reciente sobre síntomas de la enfermedad en adultos jóvenes. En los 45 centros que notificaron datos, la prevalencia mediana en 12 meses de ataques de asma fue del 3,1%; del tratamiento de asma, del 3,5%. La prevalencia máxima en cualquiera de los centros fue del 9,7% para los ataques y del 9,8% para el tratamiento. En 12 países europeos industrializados, el riesgo de síntomas asmáticos entre las diversas profesiones fue mayor en los granjeros, seguido de los pintores, trabajadores de la industria plástica, tintorerías, pintores con *spray* y trabajadores agrícolas.

Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). Eur Respir J 9:687-695, 1996.

15. ¿Cuál es la prevalencia de asma de inicio en el adulto en Canadá?

En 2001, en seis localizaciones de Canadá, la encuesta ECRHS notificaba que el 4-6% de los hombres y el 4,9-9,7% de las mujeres estaba utilizando medicación para el asma. Las tasas de prevalencia para sibilancias fueron de hasta el 30% en los hombres y del 35% en las mujeres, en el año previo.

INTERRELACIÓN DE LAS ENFERMEDADES ATÓPICAS

16. ¿Cuáles son las relaciones conocidas entre las enfermedades alérgicas habituales?

La dermatitis atópica, la enfermedad atópica de presentación precoz más habitual, es un marcador del desarrollo de rinitis alérgica y/o asma. Cerca del 50% de los niños con dermatitis atópica desarrollará más tarde rinitis o asma.

17. Resuma los resultados del NHANES III con respecto a las interrelaciones entre las enfermedades atópicas.

En los datos del NHANES III (1988-1994), se determinó la prevalencia mediante el diagnóstico médico en cualquier momento y con síntomas en el último año. La prevalencia de asma fue del 6,6% en los niños de 6-11 años de edad, del 9,6% en los niños de 12-17 años de edad y del 5,9% en los adultos de más de 18 años. Otro análisis, basado en los informes de síntomas clínicos y/o atopia (determinado mediante pruebas cutáneas positivas), mostró que el 80% del grupo de edad entre 6-11 años, el 86% del grupo de edad entre 12-17 años y el 93% de los adultos mayores de 18 años con asma también tenían manifestaciones atópicas o alérgicas concomitantes.

18. ¿Cuáles fueron los resultados del estudio ISAAC?

El estudio ISAAC evaluó la prevalencia de asma y de síntomas asmáticos, conjuntivitis alérgica y dermatitis atópica en niños con edades entre 6-7 años y niños con edades entre 13-14 años al nivel mundial a mitad de la década de 1990. Los síntomas de asma (A), rinoconjuntivitis alérgica (RA) y eccema atópico (EA) en los 12 meses precedentes se compararon mediante análisis de regresión (tabla 1-3).

TABLA 1-3.• ANÁLISIS DE REGRESIÓN DE LOS SÍNTOMAS

Comparación	Coeficiente de regresión	Significación
A frente a RA	0,75	p < 0,0001
A frente a EA	0,74	p < 0,0001
RA frente a EA	0,71	p < 0,0001

A: asma; EA: eccema atópico; RA: rinoconjuntivitis alérgica.

FACTORES QUE INFLUYEN EN EL DESARROLLO DE LAS ENFERMEDADES ATÓPICAS

19. ¿Existen diferencias en los factores de riesgo para las diversas enfermedades atópicas?

A pesar de la estrecha relación entre las enfermedades atópicas, hay diferencias distintivas en los factores de riesgo para el desarrollo de dichas enfermedades. El desarrollo de asma, en concreto, se ha asociado causalmente con factores alérgicos y no alérgicos. En contraste, la rinitis alérgica, por definición, es debida totalmente a la atopia, y el factor de riesgo principal, por encima de la predisposición genética, es la exposición al alérgeno. La dermatitis atópica es, probablemente, más similar al asma, pero el factor de riesgo principal es la atopia. Además, ciertos factores pueden reducir el desarrollo de una enfermedad alérgica. La lactancia materna puede ser el ejemplo más clásico.

20. ¿Qué es un cociente de posibilidades (*odds ratio*)?

Los datos epidemiológicos se expresan habitualmente como un riesgo relativo o cociente de posibilidades. El riesgo relativo se utiliza en estudios de cohortes y el cociente de posibilidades en los estudios de casos y controles. Un cociente de 1,0 indica ausencia de efecto, un cociente > 1,0 indica algún efecto, y un cociente < 1,0 indica que el factor de «riesgo» estudiado es realmente beneficioso.

21. ¿Cómo se definen la atopia, la alergia y la rinitis alérgica en los estudios epidemiológicos?

El ser atópico o alérgico se define como tener evidencia de IgE específica, independientemente del diagnóstico clínico. La evidencia para la IgE específica se define, en varios informes, como una prueba cutánea inmediata positiva con una pápula y eritema típicos, un RAST positivo, o una concentración de IgE mayor de dos desviaciones estándar por encima de la media. Por lo general, este último criterio es menos útil. En la mayoría de los estudios epidemiológicos, la rinitis alérgica, un diagnóstico clínico, es notificada por el propio paciente o por sus padres, o el trastorno puede denominarse «rinitis alérgica» si se notifican síntomas compatibles. Es infrecuente ver la utilización de atopia y de rinitis alérgica comunicada por el propio paciente conjuntamente para definir la rinitis alérgica.

22. ¿Cuáles son los factores de riesgo para la atopia?

El motivo más frecuente para ser atópico es la atopia en los padres. El riesgo de ser atópico es de 1,4 si sólo uno de los progenitores es atópico. Si ambos son atópicos, el cociente de posibilidades (riesgo) es de 2,8. Otros estudios han demostrado que el 90% de los niños atópicos tiene al menos un progenitor atópico, que el 66% de los niños es atópico cuando uno

de los progenitores es atópico y que el 75% de los niños es atópico si ambos progenitores son atópicos. El hecho de que los niños con dos progenitores atópicos puedan no ser atópicos (en el momento de realizar las pruebas, por supuesto) sugiere que también deben existir factores ambientales necesarios para la sensibilización.

23. ¿Qué factores de riesgo se ha demostrado que conducen al desarrollo del asma? ¿Con qué nivel de riesgo?

Véase la tabla 1-4.

TABLA 1-4. • FACTORES CAUSALES Y RIESGO RELATIVO

Factor causal	Riesgo relativo y cociente de posibilidades (un único estudio salvo anotación)
Pruebas cutáneas positivas para alérgenos específicos	*Alternaria:* 5,0
	Polvo de casa: 2,9
Exposición pasiva a humo	Análisis agrupado de 60 estudios: 1,21
Prematuridad	Peso al nacimiento < 1.500 g: 1,61
	Síndrome de distrés respiratorio: 2,95
	Prematuridad: 1,34
Factores familiares: adopción	Madre adoptiva atópica: 3,2
	Padre adoptivo atópico: 1,9
Peso	En el mayor quintil de peso: 2,3 para niños, 1,5 para niñas
Antibióticos	Uso de antibióticos: 2,74
	Uso antes de 1 año: 4,05

24. ¿Qué otros factores se ha demostrado que influyen en el desarrollo del asma pero con un riesgo menos cuantificable?

Véase la tabla 1-5.

25. Si uno de los progenitores tiene asma, ¿qué factores de riesgo pueden favorecer el desarrollo de asma en sus descendientes?

En un estudio del National Jewish Center for Immunology and Respiratory Medicine, se reclutaron 150 madres con asma en el momento del embarazo. También eran asmáticos 28 padres. A la edad de 3 años, se identificó el estado asmático del niño, y se evaluaron los factores de riesgo para el desarrollo de asma (tabla 1-6).

A la edad de 6-8 años, se reevaluó la prevalencia de asma en los mismos niños. Las asociaciones significativas con asma actual fueron: concentraciones de IgE a los 6 meses, dificultades en los padres, asma bilateral (ambos progenitores), un mayor número de infecciones respiratorias en el primer año de vida, concentración de IgE a la edad de 6 años, pruebas cutáneas positivas a la edad de 6 años, comportamiento del niño a la edad de 6 años (temor, depresión), y riesgo psicológico del niño (problemas de integración). Hubo múltiples interacciones significativas.

26. ¿Qué consejo puede proporcionar un médico sobre el posible efecto de las mascotas en el desarrollo de asma o alergia?

En gran medida, los pacientes (y los padres) buscan cualquier excusa válida para quedarse con sus mascotas. En términos prácticos, si un niño ya es alérgico a alérgenos de la mascota

TABLA 1-5.• OTROS FACTORES CAUSALES CON UN RIESGO MENOS CUANTIFICABLE

Factor causal*	Riesgo subjetivo (opinión del autor)
Sexo: niños antes de los 10 años, niñas antes de la pubertad	Bien documentado
Hiperreactividad bronquial	Rara vez medido antes del desarrollo de asma, pero su presencia en una persona atópica supone un riesgo moderado
Dermatitis atópica en la lactancia o primera infancia	Riesgo moderado
Atopia	Riesgo moderado
Edad materna en la concepción	La mayor edad disminuye la incidencia
Antecedentes familiares de asma en un familiar de primer grado (especialmente la madre)	Aumenta el riesgo
Nacimiento prematuro	Posiblemente aumenta el riesgo
Tener hermanos mayores	Posiblemente reduce el riesgo
Peso bajo al nacimiento	Posiblemente aumenta el riesgo
Grupo racial/étnico	En EE.UU., está estrechamente asociado con los factores socioeconómicos. Los afroamericanos y los portorriqueños tienen mayores riesgos
Factores socioeconómicos	Mayor en familias con pocos ingresos
Polución ambiental	Riesgo pequeño, si alguno
Asistencia a guardería	Riesgo pequeño
Exposición a cucaracha	Riesgo moderado
Exposición elevada a endotoxinas	Posiblemente reduce el riesgo
Vacunaciones que contengan aluminio	¿? (Teóricamente aumenta las respuestas TH2)
Infección por virus sincitial respiratorio (VSR)	Con una infección por VSR grave, el riesgo es probablemente mayor

*Estos factores pueden interactuar.

o de otro tipo, quedarse con las mascotas no ofrece ningún beneficio. Si un niño es alérgico a alérgenos de otro tipo pero no a animales, no se le ayuda adquiriendo una mascota, pero no hay necesidad de eliminar la ya existente. Si un niño tiene asma y es alérgico a los animales, debería retirarse el animal del domicilio. Si un recién nacido comienza a vivir en una casa con mascotas, entonces las exposiciones al perro o múltiples mascotas proporcionarán un beneficio potencial. Si un niño desarrolla alergias a los animales o de otro tipo antes de los 7 años, las recomendaciones mencionadas prevalecen.

27. ¿Reduce la lactancia materna el riesgo de desarrollar asma?

Se ha calculado que el cociente de posibilidades agrupado del efecto de la lactancia materna durante más de 3 meses sobre el desarrollo de asma es de 0,80. La lactancia materna tiene

TABLA 1-6.• ESTADO ASMÁTICO Y RIESGO A LA EDAD DE 3 AÑOS

Factores	Probabilidad de asma a la edad de 3 años (%)
Sin factores de riesgo	2
Estrés psicosocial	6
IgE > 10 UI a la edad de 6 meses	7
Enfermedad frecuente (> 8)	7
Enfermedad frecuente e IgE > 10 UI	22
Enfermedades frecuentes, IgE > 10 UI a la edad de 6 meses, y factores psicosociales en exceso	55

numerosos efectos beneficiosos en los lactantes y debería seguir siendo de elección para la nutrición de los recién nacidos. Su beneficio en la profilaxis del asma parece ser moderado, pero podría aumentar significativamente si se prolonga la lactancia materna.

Gdalevich, M, Mimouni D, Mimouni M: Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: A systematic review with meta-analysis of prospective studies. J Pediatr 139:261-266, 2001.

28. ¿Qué otros factores pueden reducir el riesgo para desarrollar asma?

- Una ingestión aumentada de ácidos grasos omega-3, habituales en una dieta rica en pescado, puede tener un efecto modesto en la reducción de la prevalencia del asma.
- La guardería puede reducir el riesgo de asma a la edad de 6 años si la madre no tiene asma.
- El ambiente rural parece proteger frente al desarrollo de asma, aunque al país de residencia puede tener cierta influencia.
- Un informe reciente mostraba que el asma se reduce en niños con rinitis alérgica tratados con inmunoterapia (IT) frente a aquellos con rinitis alérgica que recibieron placebo. Este estudio resalta la importancia de tratar de forma intensiva una enfermedad alérgica que puede influir en el desarrollo de una segunda enfermedad alérgica.

29. ¿Qué factores de riesgo se ha demostrado que conducen al desarrollo de rinitis alérgica? ¿Con qué nivel de riesgo? ¿Qué factores pueden reducir el desarrollo de rinitis alérgica?

Véase la tabla 1-7.

30. ¿Qué factores de riesgo se ha demostrado que conducen al desarrollo de la dermatitis atópica? ¿Con qué nivel de riesgo? ¿Qué factores pueden reducir el desarrollo de la dermatitis atópica?

Véase la tabla 1-8.

31. ¿Cómo puede la «hipótesis higiénica» explicar la incidencia aumentada de asma y alergia?

Se ha propuesto que vivir en un país muy desarrollado puede ser un factor de riesgo perjudicial para el desarrollo de asma o atopia. Esta hipótesis viene apoyada, en parte, por estudios que muestran que el tamaño de la familia y los animales domésticos ofrecen un efecto protector frente al desarrollo de enfermedades atópicas. Los resultados de tales estudios se centran en el con-

TABLA 1-7.•FACTORES DE RIESGO PARA LA RINITIS ALÉRGICA Y NIVEL DE RIESGO

Factores de riesgo para rinitis alérgica*	Riesgo (cualitativo o cuantitativo) para el diagnóstico o síntomas de rinitis alérgica
Mes de nacimiento	Puede ser un factor en regiones con recuentos estacionales de pólenes elevados
Estilo de vida occidental	Aumentado
Alergia paterna	Aumentado
Atopia paterna	Aumentado
Menor en orden de nacimiento	Aumentado
Gestación múltiple	Aumentado
Nacido de madre más joven	Aumentado
Alergia alimentaria (atopia)	Aumentado
Polución ambiental relacionada con el tráfico	Aumentado
Ausencia de lactancia materna	Aumentado
Atopia (pruebas cutáneas alérgicas +)	Aumentado
Ambiente agrícola en la infancia	Disminuido
Lactancia materna	Disminuido

*Estos factores pueden interactuar.

TABLA 1-8.•FACTORES DE RIESGO PARA DERMATITIS ATÓPICA Y NIVEL DE RIESGO

Factores de riesgo para dermatitis atópica*	Riesgo (cualitativo o cuantitativo) para dermatitis atópica
Dermatitis atópica paterna	Aumentado
Alergia paterna	Aumentado
Sin hermanos	Aumentado
Exposición a animales en la habitación	Aumentado
Exposición elevada a tráfico rodado	Aumentado
Mayores ventajas socioeconómicas	Aumentado
Eosinofilia elevada al nacimiento	Aumentado
IgA baja en leche materna	Aumentado
Ingestión materna de lactobacilos GG durante el embarazo y la lactancia materna	Puede reducirlo
Restricciones dietéticas maternas estrictas y lactancia materna	Puede reducirlo o posponerlo
Agua dura doméstica	Lo aumenta

*Estos factores pueden interactuar.

cepto de los linfocitos CD4+ TH1 y TH2. Los linfocitos TH1 son responsables de desbaratar los agentes infecciosos importantes, mientras que los linfocitos TH2 parecen estar implicados en las respuestas atópicas. Si los niños utilizan sus linfocitos TH1 de forma más vigorosa, habrá menos estimulación de los TH2. Si la hipótesis higiénica tiene algún mérito, probablemente tenga mayor validez en los países muy desarrollados pero también puede desempeñar un papel en las diferencias entre ambientes rurales frente a los urbanos en los países en desarrollo.

32. ¿Cuál es la función de la polución ambiental en el desarrollo de una enfermedad alérgica?

Puesto que la polución ambiental, el aumento de partículas diésel y el ozono son problemas habituales del ambiente urbano, se ha sugerido que el aumento en la incidencia de asma podría estar asociado con estos contaminantes. Sin embargo, el argumento más convincente en contra de esta teoría son los datos de las encuestas sobre asma y alergia en la Alemania reunificada. La incidencia de asma infantil no fue superior en Alemania Oriental, el país más industrializado y contaminado, y la atopia fue más común en Alemania Occidental. La función directa del ozono, el NO_2 y las partículas diésel en el aumento de la incidencia de asma en los países industrializados no se ha examinado de forma adecuada; la evaluación debería proseguir.

Nicolai T, von Mutius E: Pollution and the development of allergy: The East and West Germany story. Arch Toxicol Suppl 19:201-206, 1997.

33. ¿Cuál es la prevención primaria en el asma?

La prevención primaria implica que una interacción clínica cese el desarrollo de asma en una persona que, por lo demás, tiene una alta probabilidad de desarrollarla. Los únicos estudios que han demostrado una prevención primaria en el asma son los que emplean inmunoterapia frente a placebo en pacientes con rinitis alérgica.

34. Explique la prevención secundaria y terciaria en el asma.

La prevención secundaria reduce la gravedad del asma (la situación clínica día a día) mientras que la prevención terciaria reduce la morbilidad relacionada con el asma y los cambios pulmonares irreversibles. Estos términos pueden aplicarse a protocolos individuales o basados en la población.

FACTORES GENÉTICOS EN LA ENFERMEDAD ATÓPICA

35. ¿Cuál es la teoría actual acerca de la genética de las enfermedades alérgicas?

Desde una perspectiva genética, la alergia es multifactorial, lo que significa que la susceptibilidad para la enfermedad viene determinada por las interacciones entre múltiples genes e implica factores no genéticos importantes, como el ambiente, para su expresión.

PUNTOS CLAVE: GENÉTICA



1. Desde una perspectiva genética, la alergia es multifactorial.
2. La susceptibilidad a la enfermedad viene determinada por interacciones entre múltiples genes e implica factores no genéticos importantes, como el ambiente, para su expresión.
3. La concordancia de asma en gemelos idénticos es muy elevada.
4. Hasta la fecha, los principales estudios sobre las concentraciones de IgE sérica que utilizan análisis de segregación han apoyado, por lo general, un modelo heredable, pero con modelos genéticos variables, incluyendo un gen principal, ya sea recesivo o codominante.

36. ¿Qué es un fenotipo asmático?

Cuando un investigador realiza un protocolo para determinar la base genética del asma, los individuos reclutados deben reunir criterios específicos aceptados como «característicos de un asmático típico» (tabla 1-9). En muchas circunstancias, estos estudios genéticos se realizan de una forma colaboradora, a menudo internacionalmente. Todos los investigadores deben reclutar a asmáticos que tengan características uniformes para proporcionar una base de estudio de un gen candidato propuesto. Es importante reseñar que un componente particular del fenotipo asmático, como las concentraciones elevadas de IgE, también pueden utilizarse como un rasgo de asociación genética.

TABLA 1-9. • FENOTIPOS POTENCIALES REPRESENTATIVOS DE ATOPIA Y ASMA

Atópico	Asmático
IgE sérica en un nivel específico «elevado»	Provocación con metacolina (+) o histamina (+)
Pruebas cutáneas (+) con alérgenos estandarizados	Pruebas cutáneas (+) con alérgenos estandarizados
Pruebas de RAST (+)	Diagnóstico clínico de asma
	Reversibilidad con un agonista beta

37. Defina las enfermedades atópicas alérgicas frente a las no alérgicas.

Aunque algo contradictorios a primera vista, estos conceptos están bien reconocidos en la medicina clínica. El asma y la rinitis se clasifican, habitualmente, como alérgicas (extrínsecas) o no alérgicas (intrínsecas). El asma o la rinitis no alérgicas no tienen una orientación alérgica conocida; todas las pruebas cutáneas alérgicas conocidas son negativas. Sin embargo, la concentración de IgE total puede estar ligeramente elevada en la población normal. La dermatitis atópica también se define como alérgica o no alérgica. La evidencia sugiere que la dermatitis atópica no alérgica podría ser debida a concentraciones de IgE frente a solamente componentes microbianos. Tales componentes no están disponibles en las pruebas cutáneas alérgicas estándar. Estas distinciones son importantes a la hora de definir un fenotipo «atópico» específico y afectan a los resultados de los estudios genéticos.

38. ¿Qué tipos de poblaciones de individuos se utilizan en los estudios genéticos del asma?

Se han utilizado diversas poblaciones de individuos, incluyendo parejas de hermanos (ambos con asma), parejas de gemelos, núcleos familiares (un asmático índice con uno o dos progenitores), núcleos familiares grandes (un asmático índice y tres generaciones), poblaciones fundadoras (comunidades aisladas), y búsquedas genómicas poblacionales o limitadas a una etnia (con un diagnóstico clínico de asma).

39. ¿Qué es un análisis de segregación?

Este método de análisis sugiere el patrón de herencia de un trastorno o fenotipo observando cómo se distribuye dentro de las familias. La ausencia o presencia de asma, atopia o una concentración sérica de IgE puede utilizarse como variable de interés. El análisis compara el fenotipo afectado en las familias con el fenotipo esperado utilizando diversos modelos estadísticos. El análisis puede sugerir el modo de herencia y determinar si un único o múltiples genes son responsables.

40. ¿Qué son los estudios de genes candidatos?

Un estudio de un gen candidato es una aproximación a priori. En esencia, la búsqueda del gen «asma» está preseleccionada, basada en información biológica conocida. Este método de análisis genético intenta determinar si el probando «asmático», o un subrogado, tiene una asociación estadística con polimorfismos específicos (variaciones en la secuencia del ADN) que ocurren con el gen candidato o en regiones de cromosomas. Si hay una asociación significativa entre el subrogado (p. ej., una provocación positiva con metacolina) o un marcador conocido en un cromosoma específico, por inferencia el «gen» para el trastorno asma o el marcador subrogado para el trastorno asma podría estar en ese cromosoma o cerca de los *loci* de secuencia repetida. Utilizando otros *loci* en el mismo cromosoma, puede determinarse la cercanía o la distancia desde los genes candidatos conocidos. Los estudios de asociación comparan individuos «afectados» frente a controles, buscando diferencias estadísticas en la distribución de un determinado marcador en un gen candidato.

41. ¿Qué es el logaritmo decimal de la puntuación de probabilidades?

En un estudio de ligamiento, la asociación estadística entre el fenotipo (p. ej., asma) y un gen candidato o un marcador (p. ej., *locus* Il-4), se expresa como el logaritmo (log_{10}) de la puntuación de probabilidades. Es un método de expresar las probabilidades de ligamiento de trastornos que se sabe siguen un modo mendeliano de herencia. Las puntuaciones de 3 (probabilidad 1.000:1 de ligamiento) o superiores son, habitualmente, de mayor importancia, aunque en una enfermedad compleja los valores inferiores a 3 pueden ser importantes.

42. ¿Qué es un polimorfismo genético?

Cuando se utiliza en la investigación genética, el polimorfismo se refiere a la variación en la secuencia de nucleótidos en el ADN de un cromosoma concreto.

43. ¿Qué son los microsatélites?

Los microsatélites son repeticiones de nucleótidos identificables (polimorfismos) en el genoma.

44. ¿Qué es un SNP?

SNP se refiere a la sustitución de un único nucleótido dentro de un *locus* genético. La expresión de proteína de la sustitución nucleotídica puede tener o no un efecto. El mejor ejemplo en medicina es la enfermedad falciforme. En el asma, las distintas sustituciones de aminoácidos en el receptor beta (debidas a variaciones en el polimorfismo del gen del receptor beta) pueden afectar al resultado del tratamiento. Los estudios genéticos pueden identificar ligamientos entre un gen candidato (para el asma) y microsatélites conocidos o, potencialmente, un SNP en un cromosoma específico.

45. ¿Qué constituye una investigación genómica para los genes de asma o alergia?

El abordaje de la investigación genómica adopta un abordaje no sesgado, relativo a la biología del asma y puede permitir la identificación de genes insospechados. El Collaborative Study on the Genetics of Asthma (CSGA) y otros estudios han detectado una serie de áreas genéticas potencialmente candidatas para la investigación futura. Utilizando el genoma completo, se buscan ligamientos con áreas marcadoras específicas. Las evaluaciones adicionales que utilizan otros marcadores sobre estos «nuevos» genes candidatos pueden entonces utilizarse para establecer un ligamiento potencial y razones únicas en la biología del «asma». La búsqueda genómica utiliza marcadores espaciados a intervalos relativamente constantes a lo largo del genoma.

Blumenthal MN, Rich SS, King R, Weber J: Approaches and issues in defining asthma and associated phenotypes map to chromosome susceptibility areas in large Minnesota families. The Collaborative Study for the Genetics of Asthma (CSGA). Clin Exp Allergy 28(Suppl 1):515, 1998.

46. Hasta la fecha, ¿qué genes han mostrado tener un ligamiento importante con el asma o los trastornos alérgicos?

Véase la tabla 1-10.

TABLA 1-10.• GENES CON LIGAMIENTO IMPORTANTE CON EL ASMA O TRASTORNOS ALÉRGICOS

Cromosoma	Fenotipos de alergia/asma o genes candidatos que controlan las respuestas biológicas potencialmente críticas en el asma o la alergia
13	Concentraciones de IgA (regulación de antígenos mucosos)
	Ligamiento con alergia a ácaros del polvo doméstico
	Ligamiento con dermatitis atópica
	Ligamiento con asma en poblaciones fundadoras
12	Ligamiento con asma
	Ligamiento con concentraciones séricas totales de IgE
11	Cadena beta del receptor de afinidad elevada para la IgE
	Polimorfismos del receptor de afinidad elevada de la IgE
	Atopia (con un efecto materno fuerte)
6	Región MHC con fenotipos asmáticos
5	Ligamiento con concentraciones séricas totales de IgE
	Ligamiento con concentraciones de eosinófilos
	Ligamiento con las citocinas IL-4, IL-13, IL-5 y GMCSF
	Polimorfismos de la IL-13 (e IL-4) y la IgE
2	Ligamiento con la IgE total
20	Ligamiento con un gen de una metaloproteinasa dependiente de cinc anclada a la membrana (ADAM 33)

47. Defina la farmacogenética.

La farmacogenética es el estudio de una alteración genética específica y su efecto sobre el tratamiento de una enfermedad. Un ejemplo bien conocido es la diferencia en los polimorfismos del receptor adrenérgico $beta_2$ (B2AR) en las posiciones de los aminoácidos 16 (Arg16Gly) y 27 (Gln27Glu), y el efecto de estos polimorfismos sobre el uso y respuesta a los agonistas $beta_2$. Los polimorfismos para el gen de la 5-lipooxigenasa (*5-LO*) y para el gen de la leucotrieno c(4) (*LTC4*) sintasa también pueden afectar a la respuesta al tratamiento del asma.

48. ¿Se han realizado estudios genéticos en el asma profesional?

En gran medida, los estudios genéticos se han centrado en el fenotipo de asma alérgica, que generalmente implica a individuos jóvenes con pruebas cutáneas positivas. Los estudios de asma profesional tendrían unas características similares, un alérgeno o agente químico

específico que induce una respuesta asmática. Desgraciadamente, no es frecuente observar a individuos con estas características y no hay un número suficiente de ellos fácilmente disponible para un protocolo. Las notificaciones preliminares sugieren una asociación del HLA-DR3 y los sensibilizantes respiratorios de peso molecular bajo. Se han demostrado asociaciones genéticas en el asma por TDI y los polimorfismos del *locus* de la glutatión-S-transferasa, y con el HLA DQA1*0104 y el DQB1*0503.

49. ¿Se han realizado estudios genéticos en el asma intrínseca (no alérgica)?

Probablemente, los asmáticos adultos no alérgicos son parte del componente «asma» de los estudios de cribado genómico y pueden diluir los resultados cuando se incluyen con los asmáticos alérgicos, pero por sí mismos no han sido objeto de protocolos específicos dirigidos al fenotipo. El Epidemiological Study on the Genetics and Environment of Asthma (EGEA) ha considerado el asma no alérgica (intrínseca) como un fenotipo separado en sus estudios en curso.

50. ¿Cómo pueden los estudios sobre variaciones de genes estructurales ayudar en la genética del asma?

Si un gen candidato es causa de asma, un abordaje razonable para dilucidar la etiología del asma es estudiar las diversas formas (polimorfismos) de un gen específico. Hasta la fecha, se han hallado diferencias en la subunidad IL-4 alfa, la cadena beta del receptor de alta afinidad de IgE, y en el receptor betaadrenérgico. La pregunta clave es si estas diferencias estructurales son responsables de la propia enfermedad o de diferentes fenotipos o gravedad de la enfermedad.

51. ¿Qué aspecto crítico se ha puesto en evidencia mediante los estudios genéticos de las concentraciones séricas de IgE?

El análisis de segregación ha sido el método predominante en el intento de determinar la herencia de las concentraciones de IgE. Se ha descubierto un aspecto crítico: la concentración basal de IgE puede estar controlada por un gen (genes) separado del gen (genes) responsable de la respuesta IgE a los alérgenos específicos. Este principio queda demostrado por el hecho de que la IgE es detectable en casi todos los humanos, pero la IgE específica *no* se detecta en todos los humanos.

52. Resuma otros resultados de los estudios genéticos de las concentraciones séricas de IgE.

Hasta la fecha, los principales estudios de las concentraciones séricas de IgE que utilizan el análisis de segregación han apoyado, por lo general, un modelo de herencia, pero con diversos modelos genéticos que incluyen un gen principal, ya sea recesivo o codominante. Otros autores han demostrado un efecto poligénico, de heterogeneidad genética y sin efecto genético.

Se ha sugerido que un gen recesivo podría ser responsable de las concentraciones basales de IgE, como viene apoyado por el análisis de familias al azar. Un gen dominante estaría implicado en las concentraciones elevadas de IgE, como se ha averiguado a través de familias asmáticas.

53. Proporcione una breve visión general del HLA.

El antígeno leucocitario humano (HLA) es el complejo principal de histocompatibilidad en los humanos. El control genético del sistema HLA está localizado en el cromosoma 6. Estos genes codifican para proteínas de tres tipos distintos: clases I, II y III.

54. Describa las moléculas de clase I.

Hay tres *loci* de clase I: HLA-A, HLA-B y HLA-C, cada uno con múltiples alelos. Los alelos de clase I específicos del individuo codifican para los antígenos HL que residen en las células nucleadas. Estos antígenos pueden ser de tipo tisular.

55. Describa las moléculas de clase II.

Las moléculas de clase II están codificadas por las regiones DR, DP y DQ del complejo HLA. Las moléculas de clase II están, principalmente, limitadas a las células responsables de la inmunidad. Hay diferentes *loci* para cada una de las tres regiones de clase II, y estos alelos codifican para las moléculas de clase II específicas que residen sobre los linfocitos B y T. Puesto que las moléculas de clase I y II están codificadas por genes, pueden utilizarse como marcadores para determinar la probabilidad de heredar otros rasgos genéticos, como las respuestas de IgE muy específicas (véase más adelante).

56. ¿Cuáles son las moléculas de clase III?

Las moléculas de clase III son las proteínas del complemento.

57. ¿Qué son los epítopos alergénicos?

La localización antigénica en un gran alérgeno que el anticuerpo de IgE humano reconoce es el epítopo alergénico. Cada alérgeno tiene uno o más epítopos principales. Éstos pueden identificarse por una reacción de prueba cutánea alérgica positiva. Por ejemplo, el cacahuete expresa tres epítopos principales, Ara h 1-3. Puesto que estas proteínas están disponibles para las pruebas cutáneas, es posible obtener la «huella digital» de cada paciente atópico por su perfil exacto de epítopos. Estos resultados pueden compararse entonces con sus características HLA específicas, y se pueden realizar asociaciones estadísticas entre el tipo de HLA y la respuesta de IgE frente al epítopo antigénico específico. Se muestran ejemplos en la tabla 1-11.

TABLA 1-11.• EPÍTOPOS ALERGÉNICOS

Alérgeno	HLA	Grupo étnico
Der p 1 (ácaros del polvo doméstico)	HLA-DPB1	
Bet v I (abedul)	HLA-DR3	Caucásico
Amb a V (ambrosía)	HLA-DR2	Caucásico
Lol p I-III (ballico)	HLA-DR3	Caucásico

AGRADECIMIENTOS

El autor agradece la asistencia de Mark L. Johnson, Ph. D., Creighton University Medical Center, Osteoporosis Research Center.

PÁGINAS WEB



1. ATS CME symposium: The RSV Asthma Link: The Emerging Story. Disponible en http://www.thracic.org/mepframe.html.
2. The Collaborative Study on the Genetics of Asthma (CSGA): A genome-wide search for asthma susceptibility loci in ethnically diverse populations. Disponible en http://cooke.gsf.de.

BIBLIOGRAFÍA

1. Akinbami LJ, Schoendorf KC, Parker J: US childhood asthma prevalence estimates: The impact of the 1997 National Health Interview Survey redesign. Am J Epidemiol 158:99–104, 2003.
2. Arif AA, Delclos GL, Lee ES, et al: Prevalence and risk factors of asthma and wheezing among US adults: An analysis of the NHANES III data. Eur Respir J 21:827–833, 2003.
3. Asher MI, Keil U, Anderson HR, et al: International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): Rationale and methods. Eur Respir J 8:483–491, 1995.
4. Barnes KC, Freidhoff LR, Nickel ER, et al: Dense mapping of chromosome 12q13.12q23.3 and linkage to asthma and atopy. J Allergy Clin Immunol 104:485–491, 1999.
5. Barnes KC, Neely JD, Duffy DL, et al: Linkage of asthma and total serum IgE concentration to markers on chromosome 12q: Evidence from Afro-Caribbean and Caucasian populations. Genomics 37:41–50, 1996.
6. Blumenthal MN, Rich SS, King R, Weber J: Approaches and issues in defining asthma and associated phenotypes map to chromosome susceptibility areas in large Minnesota families. The Collaborative Study for the Genetics of Asthma (CSGA). Clin Exp Allergy 28(Suppl 1):51–55, 1998.
7. Bodner C, Godden D, Seaton A: Family size, childhood infections and atopic diseases. The Aberdeen WHEASE Group. Thorax 53:28–32, 1998.
8. Borish L: Genetics of allergy and asthma. Ann Allergy A thma Immunol 82:413–424, 1999.
9. Bracken MB, Belanger K, Cookson WO, et al: Genetic and perinatal risk factors for asthma onset and severity: A review and theoretical analysis. Epidemiol Rev 24:176–189, 2002.
10. Centers for Disease Control and Prevention: Asthma mortality and hospitalization among children and young adults-United States, 1980-1993. MMWR 45:350–353, 1996.
11. Centers for Disease Control and Prevention: Asthma United States, 1980-1990. MMWR 41:733–735, 1992.
12. Centers for Disease Control and Prevention: Forecasted state-specific estimates of self-reported asthma prevalence United States, 1998. MMWR 47:102–125, 1998.
13. Center for Disease Control and Prevention: Self-reported asthma prevalence and control among adults—United States 2001. MMWR 52:381–384, 2003.
14. Cookson WO: Asthma genetics. Chest 121(3 Suppl):7S–13S, 2002.
15. Cookson WO: Genetics and genomics of asthma and allergic diseases. Immunol Rev 190:195–206, 2002.
16. Cookson WO, Moffatt MF: The genetics of atopic dermatitis. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2:383–387, 2002.
17. Gdalevich, M, Mimouni D, Mimouni M: Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: A systematic review with meta-analysis of prospective studies. J Pediatr 139:261–266, 2001.
18. Gergen PJ, Turkeltaub PC, Kovar MG: The prevalence of allergic skin test reactivity to eight common aeroallergens in the U.S. population: Results from the Second National Health and Nutrition Examination Survey. J Allergy Clin Immunol 80:669–679, 1987.
19. Hall CB: Respiratory syncytial virus: A continuing culprit and conundrum. J Pediatr 135(Suppl):S2–S7, 1999.
20. Host A, Halken S: Can we apply clinical studies to real life? Evidence-based recommendations from studies on development of allergic diseases and allergy prevention. Allergy 57:389–397, 2002.
21. Howard TD, Meyers DA, Bleecker ER: Mapping susceptibility genes for allergic diseases. Chest 123 (3 Suppl):363S–368S, 2003.
22. Immervoll T, Wjst M: Current status of the Asthma and Allergy Database. Nucleic Acids Res 27:213–214, 1999.
23. Klinnert MD, Nelson HS, Price MR, et al: Onset and persistence of childhood asthma: Predictors from infancy. Pediatrics 108:E69, 2001.
24. Ma X, Fick RB, Kaplowitz HJ: Prevalence of allergic rhinoconjunctivitis in the United States: Data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1998–94 (NHANES III). Am J Respir Crit Care Med 161:A325, 2000.
25. Manfreda J, Becklake MR, Sears MR, et al: Prevalence of asthma symptoms among adults aged 20–44 years in Canada. Can Med Assoc J 164:995–1001, 2001.
26. Mannino DM, Homa DM, Pertowski CA, et al: Surveillance for asthma—United States, 1960–1995. MMWR 47:1–27, 1998.
27. Mansur AH, Bishop DT, Markham AF, et al: Suggestive evidence for genetic linkage between IgE phenotypes and chromosome 14q markers. Am J Respir Crit Care Med 159:1796–1802, 1999.
28. Maziak W, Behrens T, Brasky TM, et al: Are asthma and allergies in children and adolescents increasing? Results from ISAAC phase I and phase III surveys in Munster, Germany. Allergy 58:572–579, 2003.
29. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, et al: Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). J Allergy Clin Immunol 109:251–256, 2002.
30. Nelson DA, Johnson CC, Divine GW, et al: Ethnic differences in the prevalence of asthma in middle class children. Ann Allergy Asthma Immunol 78: 16, 1997.
31. Nickel RG, Saitta FP, Freidhoff LR, et al: Positional candidate gene approach and functional genomics strategy in atopy gene discovery. Int Arch Allergy Immunol 118:282–284, 1999.
32. Nicolai T, von MutiusE: Pollution and the development of allergy: The East and West Germany story. Arch Toxicol Suppl 19:201–206, 1997.
33. Novak N, Bieber T: Allergic and nonallergic forms of atopic diseases. J Allergy Clin Immunol 112:252–262, 2003.
34. Nsouli TM: Inner-city disadvantaged populations and asthma prevalance, morbidity, and mortality. Ann Allergy Asthma Immunol 82:24, 1999.

35. Ober C, Cox NJ, Abney M, et al: Genome-wide search for asthma susceptibility loci in a founder population. The Collaborative Study on the Genetics of Asthma. Hum Mol Genet 7:1393–1398, 1998.
36. Oddy WH, Holt PG, Sly PD, et al:. Risk factors for asthma and atopic disease in six-year-old children: Exclusive breastfeeding is protective. Am J Respir Crit Care Med 159 (Part 2 of 2):A43, 1999.
37. Palmer LJ, Cookson WO: Using single nucleotide polymorphisms as a means to understanding the pathophysiology of asthma. Respir Res 2:102–112, 2001.
38. Peat JK, Li J. Reversing the trend: Reducing the prevalence of asthma. J Allergy Clin Immunol 103:110, 1999.
39. Persky VW, Slezak J, Contreras A, et al: Relationships of race and socioeconomic status with prevalence, severity, and symptoms of asthma in Chicago school children. Ann Allergy Asthma Immunol 81:266–271, 1998.
40. Schultz-Larsen F, Hanafin JM: Epidemiology of atopic dermatitis. Immunol Allergy Clin North Am 22:1–24, 2002.
41. Strachan D, Sibbald B, Weiland S, et al: Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Pediatr Allergy Immunol 8:161–176, 1997.
42. Thomas NS, Holgate ST: Genes for asthma on chromosome 11: An update Clin Exp Allergy 28:387–391, 1998.
43. Troisi RJ, Speizer FE, Willett WC, et al: Menopause, postmenopausal estrogen preparations, and the risk of adult-onset asthma. A prospective cohort study. Am J Respir Crit Care Med 152:118–138, 1995.
44. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). Eur Respir J 9:687–695,1996.
45. von Mutius E, Martinez FD, Fritzsch C, et al: Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. Am J Respir Crit Care Med 149:358–364, 1994.
46. Wickens K, Pearce N, Crane J, Beasley R: Antibiotic use in early childhood and the development of asthma. Clin Exp Allergy 29:766–771, 1999.
47. Wilkinson J, Thomas NS, Morton N, Holgate ST: Candidate gene and mutational analysis in asthma and atopy. Int Arch Allergy Immunol 118:265–267, 1999.
48. Williams H, Robertson C, Stewart A, et al: Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. J Allergy Clin Immunol 103:125–138, 1999.
49. Wjst M, Fischer G, Immervoll T, et al: A genomewide search for linkage to asthma. German Asthma Genetics Group. Genomics 58:18, 1999.
50. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Eur Respir J 12:315–335, 1998.

INMUNOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD ALÉRGICA

Maurice E. Hamilton, M.D.

1. **¿Qué son las inmunoglobulinas?**
   Las inmunoglobulinas son un grupo heterogéneo de glucoproteínas que constituyen cerca del 20% de las proteínas séricas totales y migran con las globulinas gamma (y, en menor medida, las beta) durante la electroforesis de proteínas.

2. **Describa las propiedades físicas de las inmunoglobulinas.**
   Todas las inmunoglobulinas están compuestas de dos cadenas pesadas (H) idénticas y dos cadenas ligeras (L) idénticas unidas covalentemente por enlaces disulfuro entre los residuos de cisteína. Cada cadena contiene una secuencia aminoterminal caracterizada por una diversidad significativa en los residuos de aminoácidos, la región variable (V), y una secuencia carboxílica terminal con menor variabilidad, la región constante (C).

   Dentro de cada cadena existen regiones globulares conocidas como dominios: los dominios en las cadenas ligeras se denominan V_L y C_L, mientras que los de las cadenas pesadas se denominan V_H, C_H1, C_H2, C_H3 y C_H4 (fig. 2-1). El segmento de las cadenas pesadas entre los dos primeros dominios constantes, C_H1 y C_H2, forma la región bisagra.

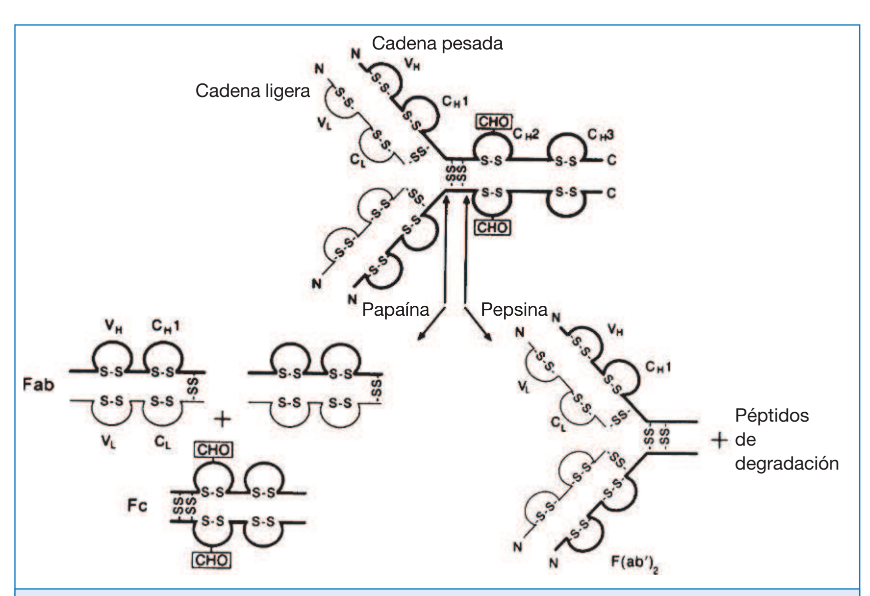


Figura 2-1. Estructura básica de la molécula de anticuerpo y sus fragmentos. CHO: carbohidrato; líneas gruesas: cadenas pesadas; líneas finas: cadenas ligeras. (Tomado de Li JT: Immunoglobulin structure and function. En Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW, et al [eds]: Middleton's Allergy: Principles and Practice, vol. 1, 6th ed. St. Louis, Mosby, 2003, Fig. 5-1, p 54, con permiso.)

3. ¿Cuál es la base estructural para la clasificación de las inmunoglobulinas?

Las inmunoglobulinas se clasifican sobre la base de diferencias estructurales en las regiones constantes de las cadenas pesadas en cinco clases o isotipos (IgG, IgA, IgM, IgD e IgE), correspondiendo a las cadenas pesadas γ (gamma), α (alfa), μ (mu), δ (delta) y ε (épsilon), respectivamente. La IgG y la IgA pueden clasificarse adicionalmente en subclases sobre la base de diferencias antigénicas en la estructura de las regiones C_H (IgG1-IgG4, IgA1 e IgA2).

4. Describa las diferencias estructurales entre las clases de inmunoglobulinas.

Las cadenas mu y épsilon consisten en cinco dominios (V_H, C_H1, C_H2, C_H3 y C_H4), mientras que las cadenas gamma y alfa están compuestas de cuatro dominios (V_H, C_H1, C_H2, y C_H3). La IgG, la IgE y la IgD sólo existen como una unidad de inmunoglobulina básica que comprende dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras, mientras que la IgA y la IgM también existen como polímeros. En la circulación, la IgA existe en ambas formas, monomérica y dimérica. La IgA en las secreciones existe como un dímero e incluye una cadena J y una porción secretora sintetizada por las células epiteliales. La IgM se secreta como un pentámero compuesto de cinco unidades de inmunoglobulina unidas por puentes disulfuro y una cadena J. Aunque la cadena J está presente en todas las moléculas poliméricas de inmunoglobulina con más de dos unidades básicas, el componente secretor se asocia únicamente con la IgA.

5. ¿Cómo se clasifican las cadenas ligeras?

Las cadenas ligeras se subdividen sobre la base de sus diferencias antigénicas en las regiones constantes en los tipos κ (kappa) y λ (lambda). En los humanos, la proporción de cadenas kappa a lambda es de, aproximadamente, 2:1.

6. ¿Cuáles son los productos de la digestión enzimática de las inmunoglobulinas por la papaína y la pepsina?

La digestión de las inmunoglobulinas por la **papaína** escinde la molécula en un lado aminoterminal del puente disulfuro que une las cadenas pesadas y produce dos fragmentos de unión al antígeno (Fab), que contiene cada uno una cadena ligera completa y los dominios V_H y C_H1 de la cadena pesada, y un fragmento cristalizable (Fc), compuesto por las mitades carboxílicas terminales de las cadenas pesadas.

La **pepsina** escinde las cadenas pesadas en un lado carboxílico terminal de los puentes disulfuro que unen estas cadenas para producir un fragmento divalente de unión a antígenos, $F(ab')_2$, compuesto de dos regiones Fab y la región bisagra con los puentes disulfuros intactos, además de pequeños péptidos.

7. Caracterice el lugar de unión al antígeno y su relación con la función anticuerpo.

Los aminoácidos dentro de las regiones variables de las cadenas pesadas y ligeras forman el lugar de unión al antígeno, que está estrechamente asociado con tres segmentos de las cadenas pesadas y ligeras que muestran una diversidad significativa, las regiones hipervariables.

La unión del antígeno a la inmunoglobulina induce cambios conformacionales en las regiones constantes de las cadenas pesadas. Estos cambios permiten que la porción carboxílica terminal se una a los receptores Fc sobre la superficie de los linfocitos y macrófagos y al primer componente del complemento, C1q.

8. ¿Qué genes codifican para las inmunoglobulinas?

La cadena ligera κ es codificada por los genes del cromosoma 2, mientras que la cadena ligera λ es codificada por los genes del cromosoma 22. Los genes localizados en el cromosoma 14 codifican para la cadena pesada.

Los *loci* de la cadena ligera están compuestos de elementos genéticos V (variables), segmentos J (unión), y exones C (región constante). Además de estos elementos, los *loci* de las cadenas pesadas contienen segmentos D (diversidad) entre la regiones V y J. La región aminoterminal de cada cadena ligera está creada por la unión somática de genes que codifican para los elementos variables (V_L) y de unión (J_L) de la cadena ligera.

De forma similar, la región aminoterminal de cada cadena pesada está formada por la unión de genes que codifican para una región variable (V_H), de diversidad (D_H) y de unión (J_H). Estos genes que codifican para la región constante de las cadenas ligeras contienen un único exón, mientras que los genes que codifican para la región constante de las cadenas pesadas contienen exones que corresponden a cada uno de los isotipos de cadena pesada (IgM, IgD, IgG1, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2 e IgE).

9. Liste los mecanismos responsables de la diversidad genética de las inmunoglobulinas.

La recombinación VJ/VDJ, la recombinación de cambio de clases, la hipermutación somática y la conversión de genes generan anticuerpos con especificidades diversas. La hipermutación somática se refiere a los errores producidos por la ADN polimerasa de reparación de las roturas en las hebras de ADN introducidas durante la recombinación de cambio de clase. En los humanos, la conversión génica no parece ser un contribuyente significativo a la diversificación génica.

La recombinación de cambio de clase, la hipermutación somática y la conversión génica dependen de la histidina desaminasa inducida por la activación (HDIA), una enzima que cataliza la desaminación de la desoxicitidina (dC) a desoxiuridina (dU) sobre el ADN de una hebra. La HDIA está presente sólo en los linfocitos B activados, y parece que el gen principal de la HDIA regula las modificaciones específicas de linfocito B de los genes de inmunoglobulinas en los vertebrados.

PUNTOS CLAVE: GENERACIÓN DE ANTICUERPOS



1. La recombinación VJ/VDJ, la recombinación de cambio de clase, la hipermutación somática y la conversión génica generan anticuerpos con especificidades diversas.
2. La interleucina-4 (IL-4) y la IL-13 son las únicas citocinas capaces de inducir la síntesis de IgE.

10. ¿En qué difieren los alotipos de inmunoglobulina de los idiotipos?

Los **alotipos** representan variaciones menores polimórficas o alélicas en las secuencias aminoacídicas (habitualmente, la sustitución de un solo aminoácido) en las regiones constantes de las cadenas pesadas y ligeras que se segregan de acuerdo con la genética mendeliana. Por lo general, no alteran la función. Los alotipos Gm se asocian con las cadenas γ, los alotipos Am con las cadenas α y los alotipos Inv con las cadenas ligeras γ.

Los **idiotipos** se refieren a los determinantes antigénicos dentro de las regiones variables de las cadenas pesadas y ligeras que pueden afectar a los lugares de unión al antígeno, particularmente a las regiones hipervariables. Los idiotipos compartidos por inmunoglobulinas estructuralmente distintas se denominan idiotipos públicos o de reacción cruzada, mientras que los idiotipos expresados en sólo un número limitado de anticuerpos estrechamente relacionados se denominan idiotipos individuales o privados.

11. Exponga la relación entre los anticuerpos antiidiotipo y los antígenos.

Se piensa que algunos anticuerpos antiidiotipo se parecen a la estructura del antígeno original que induce la formación del anticuerpo. Por lo tanto, si el lugar de unión al antígeno

representa una imagen negativa o «molde» del antígeno, entonces el anticuerpo antiidiotipo dirigido contra el lugar de unión al antígeno se parecerá a la imagen negativa del lugar de unión al antígeno, o al propio antígeno original. Los anticuerpos antiidiotipo forman inmunocomplejos que pueden modular la función inmunitaria y ser potencialmente patogénicos.

12. Caracterice la función de la IgG.

La IgG representa el anticuerpo predominante en la respuesta inmunitaria secundaria y es la única inmunoglobulina capaz de cruzar la placenta. La IgG activa el complemento mediante la vía clásica. La capacidad de las subclases de IgG para unirse al complemento varía, siendo mayor para la IgG3 y la IgG1. La IgG2 es un mal activador del complemento y la IgG4 es incapaz de unirse a éste. El lugar de unión al C1q de la IgE parece estar localizado en el dominio C_H2.

Los receptores Fc de IgG (FcγR) sobre células como los macrófagos se unen a la IgG1 y a la IgG3 mediante el dominio C_H3 de la región Fc, mediando en la fagocitosis y en la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos. Los receptores Fcγ también son identificables sobre los linfocitos B, los neutrófilos, los basófilos, los eosinófilos y las plaquetas.

13. Caracterice la función de la IgM y la IgA.

La **IgM** es el anticuerpo predominante en la respuesta inmunitaria precoz, la inmunoglobulina inicial expresada sobre la superficie de los linfocitos B y el anticuerpo fijador de complemento más eficiente (requiriendo la unión al antígeno de sólo una molécula de anticuerpo).

La **IgA** es la clase principal de inmunoglobulina en las secreciones, incluyendo las lágrimas, la saliva y el moco proporcionando una defensa primaria contra los patógenos locales.

14. Caracterice la función de la IgD y la IgE.

La **IgD**, como la IgM, funciona como un receptor de antígeno unido a membrana sobre la superficie de los linfocitos B. Algunos datos indican que la unión del antígeno a la IgD de superficie puede estimular la maduración de los linfocitos B. Además, la IgD de superficie puede inhibir la inducción de la tolerancia de los linfocitos B.

La **IgE**, un anticuerpo monomérico de peso molecular 190.000 daltons, se une a las células efectoras mediante la porción Fc y desempeña una función clave en la mediación de las reacciones alérgicas y citotóxicas frente a parásitos tras la unión al antígeno específico. Distintamente a otras inmunoglobulinas, la IgE no activa el complemento a través de la vía clásica.

15. ¿Cuál es la proporción de cada clase de inmunoglobulina en la circulación?

En los humanos normales, la IgG comprende cerca del 75% de las inmunoglobulinas séricas totales; la IgA el 15%; la IgM el 10%; la IgD el 0,2%, y la IgE el 0,004%.

16. Describa la localización y cinética de la producción de IgE.

Las células plasmáticas productoras de IgE están distribuidas principalmente en el tejido linfoide adyacente a los aparatos respiratorio y digestivo. Las mayores concentraciones se encuentran en las amígdalas y las adenoides. La semivida de la IgE es de solamente 1-5 días en la circulación frente a cerca de 14 días en la piel humana.

17. ¿Cómo varían las concentraciones de IgE con la edad?

Los linfocitos B que portan la IgE son detectables desde la undécima semana de gestación, pero la síntesis de IgE es mínima en el útero. Las concentraciones séricas de IgE aumentan tras el nacimiento, adquieren las concentraciones medianas del adulto a la edad de 3 años, alcanzan un máximo entre los 7 y 14 años, y disminuyen rápidamente después de los

15 años de edad. Las concentraciones de IgE son inferiores a 80 UI/ml en la mayoría de los adultos no alérgicos.

18. ¿Qué enfermedades están asociadas con IgE sérica elevada?

Las concentraciones de IgE están elevadas en pacientes con enfermedades atópicas, incluyendo rinitis alérgica, asma alérgica y dermatitis atópica. La cantidad de IgE se correlaciona con la gravedad de los síntomas en los pacientes con rinitis alérgica y dermatitis atópica. Las concentraciones de IgE están notablemente elevadas en la aspergilosis broncopulmonar alérgica.

Las concentraciones aumentadas de IgE son características del síndrome de Wiskott-Aldrich, el síndrome de hiperinmunoglobulinemia E, el mieloma IgE, la enfermedad de Hodgkin, y la enfermedad aguda de injerto contra huésped. Las concentraciones de IgE también pueden aumentar en la mononucleosis por el virus de Epstein-Barr, en el síndrome de Di George (hipoplasia tímica), el síndrome de Nezelof (inmunodeficiencia celular con inmunoglobulinas), la fibrosis quística y la enfermedad de Kawasaki.

19. ¿Se asocian las enfermedades parasitarias con una IgE sérica elevada?

Las infecciones por parásitos helmintos metazoarios (p. ej., los géneros *Ascaris*, *Schistosoma* y *Trichinella*) se asocian frecuentemente con concentraciones elevadas de IgE sérica, mientras que las concentraciones de IgE son habitualmente normales en las infecciones protozoarias (p. ej., géneros *Entamoeba*, *Giardia* y *Toxoplasma*). Una excepción es la malaria causada por los protozoos plasmodios, en la que la IgE sérica está típicamente aumentada. La mayoría de la IgE elevada en las infecciones parasitarias es inespecífica para los parásitos.

20. ¿A qué receptores se une la IgE?

La IgE se une mediante su porción Fc a los receptores IgE de afinidad elevada (FcεRI), presentes sobre la superficie de mastocitos, basófilos, monocitos, eosinófilos, linfocitos no-B/no-T y células presentadoras de antígeno, y a los receptores de afinidad baja (FcεRII o CD23), presentes sobre los linfocitos B, algunos linfocitos T, eosinófilos, monocitos, macrófagos, células dendríticas foliculares, células de Langerhans y plaquetas.

21. Caracterice el receptor de afinidad elevada de la IgE.

El FcεRI sobre los mastocitos y basófilos es un tetrámero formado por una cadena α, una cadena β y dos cadenas γ. La cadena α se une a la IgE, mientras que las cadenas β y γ inducen señales transmembrana que median en la activación celular. La cadena β FcεRI contiene dos secuencias de activación basadas en tirosina inmunorreceptoras (SATI) que amplifican la señalización desde el receptor y están asociadas con el receptor cinasa Lyn proteína-tirosina de tipo Src. Cada una de las cadenas γ también contiene dos SATI. Tras la agregación de la IgE unida al receptor, estas SATI se fosforilan y activan la cinasa de proteína-tirosina Syk e inician una cascada de fosforilación que produce la activación de la célula.

Sobre las células presentadoras de antígeno, incluyendo las células de Langerhans, los monocitos y las células dendríticas de sangre periférica, el FcεRI es un trímero compuesto de una cadena α y dos cadenas γ. Por el contrario, el FcεRII es una única cadena transmembrana.

Boyce JA: Mast cells: Beyond IgE. J Allergy Clin Immunol 111:24-32, 2003.

22. ¿Qué citocinas regulan la síntesis de IgE?

La interleucina-4 (IL-4) y la IL-13 son las únicas citocinas capaces de inducir la síntesis de IgE. La IL-4 induce el cambio isotípico desde IgM a IgG4 e IgE, quizá secuencialmente.

La IL-13 también favorece el cambio isotípico para la producción de IgE. La IL-5, IL-6, IL-9 y el factor de necrosis tumoral α (Tumor Necrosis Factor-α, TNF-α) estimulan la síntesis de IgE mediada por IL-4, mientras que el interferón α (IFN-α), el IFN-γ, el factor transformador del crecimiento β (Transforming Growth Factor β), TGF-β, la IL-2, la IL-8, la IL-10 y la IL-12 inhiben la síntesis de IgE.

23. Describa las interacciones entre los linfocitos B y T necesarias para la síntesis de IgE.

Además de la IL-4 y de la IL-13, se requiere el contacto directo entre los linfocitos B y los linfocitos T activados para el cambio hacia la producción de IgE. Los linfocitos B presentan el antígeno procesado unido a las moléculas de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) a los receptores de los linfocitos T. También son necesarias otras interacciones de la superficie celular. Éstas pueden ocurrir entre la glucoproteína de superficie CD40 de los linfocitos B y su ligando, el CD40L, sobre los linfocitos T, y entre el CD23 sobre los linfocitos B y el CD21 sobre los linfocitos T. La interacción CD40-CD40L induce a los linfocitos B para expresar B7.1 (CD80), que se une al CD28 de los linfocitos T regulando así al alza la producción de IL4. El factor nuclear κB y los elementos proteicos activadores específicos del linfocito B también son necesarios para la síntesis de IgE.

24. ¿Cuál es la función de la inmunoglobulina unida a membrana sobre el linfocito B?

Los linfocitos B utilizan moléculas de inmunoglobulina unidas a la membrana como receptores de antígenos solubles. Los linfocitos B vírgenes muestran receptores de superficie para la IgM y la IgD. Los receptores del linfocito B (RLBs) también contienen moléculas accesorias transmembrana invariables conocidas como Igα e Igβ que contienen dominios SATI citoplásmicos.

25. Describa los eventos iniciados por la unión del antígeno al receptor del linfocito B.

Tras la unión del antígeno al RLB, las cinasas de tipo Src Blk, Fyn y Lyn fosforilan los SATI del RLB, que se unen y activan la tirosina cinasa Syk, iniciando así una cascada que activa la proteína cinasa C, las proteínas G Ras y Rac, y las proteínas cinasas asociadas a mitógeno (PCAM). Esta acción viene facilitada por el complejo coestimulador CD19-CD81-CD21 (receptor de complemento 2), que queda activado al unirse al componente del complemento C3d.

La transcripción génica subsiguiente conduce a la proliferación de los linfocitos B y a la diferenciación en células secretoras de inmunoglobulina con capacidad de expresar varios isotipos de inmunoglobulina que comparten la misma especificidad antigénica. El anticuerpo principal producido en respuesta a un estímulo antigénico primario es la IgM, seguida de la IgG, la IgA y la IgE. Durante la respuesta secundaria, o de memoria, la IgG, la IgA y la IgE representan la mayoría de la síntesis de anticuerpos.

26. Caracterice los linfocitos T CD4+ y T CD8+.

Los linfocitos T CD4+, que comprenden aproximadamente el 60% de los linfocitos T circulantes, funcionan como células cooperadoras para la diferenciación de los linfocitos B y median en las reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado (HR). Los linfocitos T CD8+ participan en las respuestas del huésped frente a los microorganismos intracelulares y median en las actividades supresora y citotóxica. Aunque los linfocitos T CD4+ se han clasificado en linfocitos inductores-cooperadores y los linfocitos T CD8+ en células

supresoras-citotóxicas, ambos tipos de linfocitos pueden actuar como células cooperadoras-inductoras y citotóxicas-supresoras y producir citocinas similares.

Kalish RS, Askenase PW: Molecular mechanisms of CD8+ T cell-mediated delayed hypersensitivity: Implications for allergies, asthma, and autoimmunity. J Allergy Clin Immunol 103: 192-199, 1999.

27. ¿Cuál es la diferencia primaria entre los linfocitos T CD4+ y CD8+?

Los linfocitos T CD4+ reconocen antígenos presentados por las moléculas del CMH de clase II (HLA-DR, HLA-DP y HLA-DQ en los humanos). Los linfocitos T CD8+ reconocen antígenos presentados por las moléculas del CMH de clase I (HLA-A, HLA-B y HLA-C).

28. Describa la estructura y función de las moléculas de clase I del complejo mayor de histocompatibilidad.

Las moléculas del CMH humano, o HLA, son glucoproteínas de la superficie celular que se unen a fragmentos peptídicos. Las moléculas HLA de clase I son heterodímeros que comportan una cadena α transmembrana (la cadena pesada de clase I) asociada con una microglobulina β2. El tipo HLA de clase I viene determinado por tres genes muy polimórficos en el cromosoma 6 que codifican para las cadenas α del HLA-A, HLA-B y HLA-C. La cadena α está compuesta de tres dominios extracelulares (α1, α2 y α3), un dominio transmembrana y un dominio intracelular corto. Los dominios α1 y α2 se combinan para formar el hueco de unión a péptidos del CMH. El dominio α3 de la cadena pesada interactúa con las moléculas CD8 de los linfocitos T restringiendo la presentación de antígeno a los linfocitos T CD8+.

29. Describa la estructura y función de las moléculas de clase II del CMH.

Las proteínas principales de clase II se clasifican como HLA-DR, HLA-DQ y HLA-DP. Las moléculas HLA de clase II consisten en dos cadenas polipeptídicas transmembrana denominadas α y β. Los genes de la superregión HLA-DR codifican para la cadena α, que es mínimamente polimórfica (con un alelo común y dos alelos raros), y para las dos cadenas β polimórficas (DRB1 y DRB3). Cada una de estas cadenas contiene un anclaje citoplásmico corto, un dominio transmembrana y dos dominios extracelulares: α1 y α2 para la cadena β, y β1 y β2 para la cadena β. El emparejamiento de las cadenas α1 y β1 crea el hueco de unión a péptidos del CMH. Además de proporcionar soporte, la cadena β2 interactúa con las moléculas CD4 restringiendo la presentación del antígeno a los linfocitos T CD4+.

30. ¿Cuáles son los principales subtipos en los que se diferencian los linfocitos T CD4+?

Los linfocitos T CD4+ vírgenes en reposo (linfocitos Th) liberan pocas citocinas pero, tras la estimulación antigénica por las células presentadoras de antígeno (CPA), los linfocitos Th sintetizan IL-2 y se conocen como linfocitos Th0. Los linfocitos Th0 activados se diferencian en linfocitos Th1 o Th2, dependiendo de las citocinas del medio.

31. Caracterice las subpoblaciones de linfocitos T CD4+.

Véase la tabla 2-1.

32. Describa los factores que favorecen el desarrollo de los linfocitos Th1 frente a los Th2.

La infección de los monocitos por bacterias o virus induce la secreción de IFN-α e IL-12, que favorecen la formación de linfocitos Th1, y el IFN-γ, que inhibe la diferenciación hacia linfocitos Th2. Por el contrario, la IL-4 de los mastocitos o de los linfocitos Th2 favorece la forma-

TABLA 2-1.• SUBPOBLACIONES DE LINFOCITOS T CD4+

Característica	Linfocitos T cooperadores 1 (Th1)	Linfocito T cooperador 2 (Th2)
Tipo de respuesta	Mediación celular	Mediación humoral
Activadores	Microbios	Alérgenos, parásitos
Funciones	Citotoxicidad, DTH, activación de monocitos	Linfocito B cooperador, síntesis de IgE, inhibición de monocito, activación de eosinófilo
Citocinas producidas*	IFN-γ, TNF-β	IL-4, IL-5, IL-9, IL-25
Inductores de citocinas	IFN-γ, IL-12, IL-18, IL-23, IL-27	IL-4, IL-5, IL-13
Inhibidores de citocinas	IL-4, IL-10	IFN-γ, IL-12

*Ambos tipos de linfocitos T cooperadores segregan IL-2, IL-3, IL-10, IL-13, TNF-α y GM-CSF. Los linfocitos CD4+ pueden producir también quimiocinas CC como eotaxina, MCP-3, MIP-1α y RANTES.

ción de estos últimos y antagoniza la diferenciación hacia linfocitos Th1. Además, diferentes subpoblaciones de células dendríticas (CD) estimulan de forma preferente diferentes linfocitos Th: las DC1 producen grandes cantidades de IL-12 favoreciendo el desarrollo de Th1, mientras que las DC2 producen poca IL-12, favoreciendo el desarrollo de Th2. Parece que el perfil de citocinas de las CD2 está mediado, al menos en parte, por los receptores H_1 y H_2 superficiales de histamina, que disminuyen la secreción de IL-12 y estimulan la producción de IL-10.

33. ¿Cómo interactúan los transductores de señal y activadores de la transcripción («Signal/Transducers and Activators of Transcription», STAT) con los factores de transcripción para influir en el desarrollo de los Th?

Para el desarrollo de los Th1, es necesaria la señalización de la Il-12 mediante la STAT4. También es importante la señalización de la IL-27 mediante la STAT-1. La señalización a través de estas rutas activa el factor de transcripción T-box expresado en los linfocitos T (T-bet), un factor expresado de forma selectiva en los linfocitos Th1 que induce la producción de IFN-γ y que es necesario para la diferenciación de los Th1. Por el contrario, la STAT6 regula al alza los genes dependientes de IL-4 y se activa por otras citocinas Th2. La señalización mediante la STAT6 induce el factor de transcripción GATA-3, que favorece la síntesis de citocinas Th2 y bloquea la diferenciación Th1. El GATA-3 se expresa en los linfocitos Th2 y regula la transcripción de IL-4 e IL-5, mediando en la diferenciación de los Th2 en ausencia de STAT6.

Escoubet-Lozach L, Glass CK, Wasserman SI: The role of transcription factors in allergic inflammation. J Allergy Clin Immunol 110:553-564, 2002.

34. ¿Cómo se relacionan las cinasas Janus («Janus Kinases», JAK) con las STAT?

Las JAK y STAT representan dos grupos de cinasas proteína-tirosina que se activan tras la unión de las citocinas con sus receptores. La mayoría de los receptores de citocina envían la señal utilizando una de las cuatro cinasas proteína-tirosina relacionadas con el citoplasma, conocidas como JAK; JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. Las diferentes JAK se asocian con dominios citoplásmicos de los distintos receptores de citocina. La JAK3 es el principal transductor de señal para la cadena común γ compartida por múltiples receptores de citocina.
La unión de la citocina con su receptor desencadena la fosforilación de la tirosina en

el receptor y en las JAK asociadas con el receptor. Este complejo fosforilado, a su vez, fosforila su transductor de señal respectivo y activador de la transcripción (STAT), produciendo su dimerización y migración al núcleo donde se une a secuencias reguladoras específicas en los genes promotores de respuesta a citocina.

PUNTOS CLAVE: LINFOCITOS T



1. Los linfocitos T CD4+ reconocen antígenos presentados por las moléculas CMH de clase II, mientras que los linfocitos T CD8+ reconocen antígenos presentados por las moléculas CMH de clase I.
2. Las subpoblaciones de linfocitos T CD4+ incluyen los linfocitos Th1, que median en la citotoxicidad, y los linfocitos Th2, que funcionan como linfocitos B cooperadores, estimulan la síntesis de IgE y activan los eosinófilos, potenciando así las respuestas atópicas.
3. Los receptores de los linfocitos T αβ son miembros de la superfamilia de genes de inmunoglobulina y reconocen fragmentos peptídicos que han sido procesados por las células presentadoras de antígeno (APC).
4. La activación de los linfocitos T αβ requiere el reconocimiento del antígeno por los TCR y la estimulación por la IL-1 además de una señal coestimuladora proporcionada por la unión del ligando CD28 del linfocito T al B7.1 (CD80) o al B7.2 (CD86) sobre la superficie de las APC.

35. Proporcione un ejemplo de cómo las JAK se relacionan con las STAT.

Como ejemplo, la unión de la IL4 al receptor de IL-4 (IL-4R, un heterodímero compuesto de una cadena α y una cadena γ) activa la JAK1, que está unida a la cadena α del Il-4R, y una cinasa Janus (JAK3), unida a la cadena γ del IL-4R. Esto induce la fosforilación de la tirosina del transductor de señal y del activador de la transcripción 6 (STAT6). El STAT 6 con la tirosina fosforilada se traslada al núcleo donde inicia la transcripción de los elementos de respuesta a la IL-4, incluyendo los genes de la cadena pesada ε, de la VCAM-1, del CMH de clase II, del CD23 y de las citocinas para la diferenciación de los Th2. De forma similar, la unión de la IL-12 al IL-12R, que está asociado con JAK2 y TYK2, produce la fosforilación de la STAT4 que se traslada al núcleo y media en los efectos biológicos característicos de la IL-12, incluyendo la inducción del IFN-γ y la diferenciación de los linfocitos Th0 en linfocitos Th1.

36. ¿Cuál es el efecto de los desoxinucleótidos inmunoestimuladores sobre la diferenciación de los linfocitos T?

Las secuencias inmunoestimuladoras de oligodesoxinucleótidos (ISS-ODN) que contienen secuencias CpG (características de muchos genomas bacterianos) favorece la diferenciación de los Th1 e inhibe la de los Th2. Las ISS-ODN también funcionan como un activador efectivo de los Th1, produciendo respuestas inmunitarias a los antígenos proteicos coadministrados, similares a las que se producen tras la vacunación génica. La aplicación de estas técnicas en pacientes sensibles a la ambrosía ha demostrado una mejoría rápida en los síntomas de rinitis alérgica tras la vacunación con el conjugado Amb a 1 (el alérgeno principal de la ambrosía)-ISS-ODN.

Santeliz JV, Van Nest G, Traquina P, et al: Amb a 1-linked CpG oligodeoxynucleotides reverse established airway hyperresponsiveness in a murine model of asthma. J Allergy Clin Immunol 109:455-462, 2002.

37. ¿Cómo modulan los receptores de tipo *toll* la respuesta inmunitaria?

Los receptores de tipo *toll* («Toll-Like Receptors», TLR) representan un grupo de receptores que activan las respuestas inmunitarias innatas mediante el reconocimiento de los patrones moleculares asociados con los patógenos y utilizados por ellos pero no por las células de mamíferos. La estimulación de estos receptores conduce a la activación del factor nuclear de transcripción κB (NF-κB), la transcripción génica, la producción de IL-12, y la respuesta inmunitaria Th1.

Los TLR son especialmente prevalentes en los macrófagos y las células dendríticas, pero también están presentes en otros tipos celulares, incluyendo los eosinófilos, neutrófilos y células epiteliales. La endotoxina es reconocida por el TLR2 y el TLR4, mientras que las secuencias bacterianas que contienen CpG son reconocidas por el TLR9.

38. Explique la «hipótesis higiénica».

La hipótesis higiénica propone que las mejoras de la higiene pública disminuyen las infecciones importantes pero aumentan la incidencia de alergia y asma. Esta hipótesis se ha reforzado con las notificaciones de una menor prevalencia de asma en las personas infectadas por la hepatitis A, herpes simple tipo I, el sarampión, *Toxoplasma gondii* o *Mycobacterium tuberculosis.*

Se han aducido los efectos de los agentes infecciosos sobre las poblaciones de linfocitos Th1/Th2 para explicar estas observaciones. La estimulación microbiana, incluyendo la estimulación por endotoxina, induce la producción de IL-10, que puede disminuir la inflamación de la vía aérea. La endotoxina es un inductor potente de la IL-12 y del IFN-γ, reguladores clave del desarrollo inmunitario de tipo Th1. La endotoxina evita la mayoría de las manifestaciones del asma alérgica, incluyendo la síntesis de IgE, la producción de citocinas Th2 y la eosinofilia de la vía aérea, pero no la hiperreactividad de la vía aérea.

39. ¿Qué linfocitos T CD4+ suprimen los linfocitos autorreactivos?

Una nueva población de linfocitos T supresores CD4+ CD25+, conocidos como linfocitos T reguladores, produce grandes cantidades de factor transformador del crecimiento-β y de IL-10, bloqueando así la proliferación de los linfocitos autorreactivos en los tejidos periféricos. Los linfocitos T CD4+ CD25+ inducen tolerancia a los injertos cutáneos alogénicos y mejoran la enfermedad del injerto contra el huésped en modelos murinos. Sin embargo, en los humanos, la coexpresión de CD4 y CD25 podría no ser suficiente para identificar los linfocitos T reguladores. De hecho, se han notificado cantidades aumentadas de linfocitos T CD25 en los injertos del donante en pacientes trasplantados con células madre que desarrollan enfermedad del injerto contra el huésped.

McHugh RS, Shevach EM: The role of suppressor T cells in regulation of immune responses. J Allergy Clin Immunol 110:693-702, 2002.

40. ¿En qué difieren las subpoblaciones de linfocitos T CD8+ de las subpoblaciones de CD4+?

Los linfocitos T CD8+ también se dividen en subpoblaciones sobre la base de sus perfiles de citocinas. Los linfocitos T CD8+ que producen citocinas similares a los linfocitos Th1 CD4+ se denominan linfocitos T citotóxicos 1 (Tc1), mientras que aquellos que producen citocinas similares a los linfocitos Th2 CD4+ se denominan linfocitos T citotóxicos 2 (Tc2).

41. Explique los mecanismos por los que los linfocitos CD8+ median en la citotoxicidad.

Los linfocitos T CD8+ exhiben dos mecanismos distintivos para inducir citotoxicidad: el ligando Fas y la perforina. El ligando Fas sobre los linfocitos CD8+ engarza el Fas sobre

la célula diana, iniciando así las rutas apoptópicas que conducen a la activación de la caspasa 8 (ruta exógena) y la caspasa 9 (ruta endógena). Ambas rutas de caspasa activan la caspasa 3, que induce la apoptosis.

De forma alternativa, los linfocitos citotóxicos pueden interactuar con la perforina, una molécula de membrana formadora de poros, para crear poros en la célula diana. Las enzimas citotóxicas, como la granzima B y granulisina, se transfieren desde la célula citotóxica al citosol de la célula diana, conllevando la muerte celular. Además, la granzima B induce apoptosis mediante la activación de la caspasa 8, la caspasa 9 y la ADNasa activada por caspasa, una endonucleasa que escinde el ADN.

42. ¿Qué subpoblación de linfocitos T está asociada con la tolerancia oral?

Otro tipo de linfocito Th, conocido como Th3, se induce de forma preferente por la administración oral crónica de dosis bajas de antígenos. Estas células sintetizan grandes cantidades de factor transformador del crecimiento β, producen IL-10 e inducen la tolerancia oral.

43. Describa la estructura de los receptores de linfocitos T.

Los receptores de linfocitos T (T Cell Receptors, TCR) están compuestos de dos cadenas polipeptídicas (α y β o γ y δ) que están asociadas con el complejo CD3. Las cadenas polipeptídicas TCR α y β se ensamblan somáticamente a partir de los péptidos génicos variable, de diversidad y de unión para producir cadenas maduras VαJα y VβdβJβ. Cada linfocito T expresa un único tipo de TCR, ya sea αβ (> 90%) o γδ. En los individuos normales, las células que portan el TCRγδ rara vez expresan CD4 o CD8.

44. Describa la función de los receptores de linfocito T.

Los receptores de linfocito T αβ son miembros de la superfamilia de genes de inmunoglobulina y reconocen fragmentos peptídicos que han sido procesados por las células presentadoras de antígeno (CPA). Antes se pensaba que la respuesta antigénica a los antígenos polisacáridos y lipídicos estaba restringida a la activación de los linfocitos B independiente de los linfocitos T. Sin embargo, algunos linfocitos T CD4-CD8 (en su mayoría linfocitos T γδ) reconocen antígenos de una manera independiente al CMH al interactuar con lípidos unidos a las moléculas CD1 de tipo HLA. (La molécula CD1 está compuesta por una cadena α y una cadena β; los dominios α1 y α2 forman el hueco de unión para los antígenos glucolipídicos.) Además, una subpoblación de linfocitos T CD4-CD8-γδ reconoce proteínas codificadas por cadenas relacionadas con el CMH de clase I (MIC).

45. ¿Por qué son importantes los receptores de linfocitos T para la supervivencia de estas células?

La señalización a través del TCR es necesaria para la supervivencia y proliferación del linfocito T. En la corteza tímica, la mayoría de los linfocitos T αβ en desarrollo son inicialmente negativos para el CD4 y el CD8 (doble negativo) y, posteriormente, expresan el CD4 y el CD8 (doble positivo). Los linfocitos CD4+CD8+ son, entonces, probados mediante selección positiva: aquellos con TCR que reaccionan con las moléculas CMH de clase I se diferencian en linfocitos T CD8+, mientras que los que reaccionan con las moléculas del CMH de clase II se desarrollan hacia linfocitos T CD4+. La selección de los linfocitos T CD4+ y CD8+ también depende de las tirosinas cinasa Lck y la proteína 70 asociada con zeta (ZAP-70), respectivamente. Entonces, estos linfocitos se trasladan a la médula antes de ser transportados a los tejidos periféricos. Los linfocitos T que son incapaces de reconocer el propio CMH no sobreviven (muerte por incumplimiento). De forma similar, los linfocitos T autorreactivos que muestran una avidez muy elevada por los péptidos propios son eliminados (selección

negativa). Algunos linfocitos T γδ también se diferencian en el timo, pero muchos se producen fuera de él y residen en el aparato digestivo.

46. ¿En qué difieren los antígenos presentados a los TCR de los linfocitos CD4+ de los presentados a los linfocitos CD8+?

Los antígenos presentados a los linfocitos T **CD4+** se originan extracelularmente e incluyen alérgenos como pólenes, hongos y ácaros del polvo doméstico, además de bacterias extracelulares, toxinas bacterianas, hongos y vacunas. Estas proteínas exógenas se endocitan por las células presentadoras de antígeno, se degradan a péptidos por las enzimas lisosómicas, se unen a las moléculas del CMH de clase II en los endosomas, y son transportadas a la superficie celular donde la combinación de péptido-molécula del CMH de clase II es reconocida por los receptores específicos de los linfocitos T αβ sobre la superficie de los linfocitos T CD4+.

Por el contrario, los antígenos presentados a los linfocitos T **CD8+** se originan, habitualmente, en el citoplasma. Estos antígenos endógenos pueden incluir agentes infecciosos intracelulares, antígenos asociados a tumor y antígenos de trasplante. Los antígenos endógenos son degradados por los proteosomas a fragmentos peptídicos que se transportan al retículo endoplásmico por la proteína asociada al transportador. La interacción con la microglobulina β2 estabiliza este complejo que, posteriormente, es transportado por el aparato de Golgi hacia vesículas exocíticas para transporte a la superficie celular donde la combinación es reconocida por los TCR αβ específicos de los linfocitos T CD8+.

47. ¿Cuáles son los requerimientos para la activación de los linfocitos T?

Además del reconocimiento antigénico por los TCR, la activación de los linfocitos T αβ requiere la estimulación por la IL-1 (producida por los macrófagos y otras CPA) y una segunda señal, o coestimuladora, proporcionada por la unión del ligando del linfocito T CD28 al B7.1 (CD80) o al B7.2 (CD86) sobre la superficie de las APC. Una vez que se han diferenciado por completo, ni los linfocitos T CD4+ ni los CD8+ necesitan de señales coestimuladoras para responder al antígeno.

En presencia de una señal coestimuladora, la unión del TCR a los complejos antígeno-CMH induce la fosforilación por las cinasas asociadas al receptor Lck y Fyn de las secuencias de activación basadas en tirosina del inmunorreceptor (SATI) en las porciones citoplásmicas de cada cadena del complejo CD3, que consiste de un homodímero intracitoplásmico grande que contiene dos cadenas CD3ζ, cadenas únicas transmembrana CD3γ y CD3δ, y dos cadenas transmembrana CD3ε. Esto desencadena una cascada de señalización intracelular que implica las proteínas LAT, SLP-76 y ZAP-70. Estas proteínas activan la proteína cinasa C, la fosfolipasa C, las proteínas G Ras y Rac, y las MAPK, conllevando la transcripción de genes que regulan la diferenciación y proliferación del linfocito T. Este proceso puede regularse a la baja por la fosfatasa proteína-tirosina CD45, que desfosforila los residuos de proteína-tirosina sobre las cinasas proteína-tirosina de la familia Src.

La activación del linfocito T también favorece la síntesis de IL-2 y la expresión del IL-2R de afinidad elevada, requeridos ambos para la proliferación del linfocito T, limitando así la respuesta de los linfocitos T específicos al antígeno estimulador. Otra molécula coestimuladora, CD152 o CTLA-4, se expresa sobre la superficie de los linfocitos T aproximadamente 48 horas después de la activación. El CD152 también se une al B7.1 o al B7.2 de las APC pero, al contrario que el CD28, inhibe la respuesta inmunitaria.

48. Resuma las bases moleculares de la tolerancia inmunitaria.

La anergia se produce por la presentación del antígeno a los linfocitos T en ausencia de señales coestimuladoras. Sin la IL-1, la respuesta inmunitaria se ve alterada o se desarrolla tole-

rancia. También se puede inducir tolerancia en los linfocitos T estimulados mediante mediadores solubles procedentes de los linfocitos T (desviación inmunitaria) o por contacto directo célula-célula (supresión). La eliminación de linfocitos T mediante apoptosis no ocurre cuando los lifocitos T activados, que expresan Fas, se unen al ligando Fas sobre las CPA u otras células.

Rotrosen D, Matthews JB, Bluestone JA: The immune tolerance network: A new paradigm for developing tolerance-inducing therapies. J Allergy Clin Immunol 110:17-23, 2002.

49. Defina y proporcione un ejemplo de un superantígeno.

Los superantígenos son productos bacterianos que activan los linfocitos T mediante la unión a las CPA a través de la cadena β1 de las moléculas del CMH de clase II fuera del hueco de unión al antígeno, y a los TCR a través de las cadenas Vβ fuera del lugar de unión al antígeno. Puesto que los superantígenos se unen todos ellos a las cadenas Vβ de una subclase concreta, activan todos los miembros de esa familia TCR Vβ, que pueden comprender hasta el 20% o más de los linfocitos T. Por ejemplo, las exotoxinas del estafilococo pueden activar todos los linfocitos T que porten las cadenas TCR Vβ2 y Vβ5.1, produciendo la liberación de grandes cantidades de citocinas y produciendo el síndrome de shock tóxico.

50. ¿Cómo modifica el tratamiento glucocorticoideo a los linfocitos T de pacientes con asma alérgica?

El tratamiento de los pacientes con asma alérgica con glucocorticoides disminuye marcadamente los linfocitos T γδ pulmonares, probablemente debido a la apoptosis inducida por glucocorticoides. El tratamiento glucocorticoideo también disminuye la proporción de células del líquido de lavado broncoalveolar que expresan IL-4 e IL-5, y aumenta las células que expresan IFN-γ, lo que sugiere una desviación hacia una respuesta Th1.

51. Describa la apariencia y función de las células NK.

Las células citolíticas naturales (Natural Killer, NK), que representan linfocitos citotóxicos CD56+, maduran en la médula ósea bajo la influencia de la IL-2 y la IL-5. Cuando se activan, los linfocitos NK aparecen como linfocitos con grandes gránulos. Los linfocitos NK carecen de receptores específicos de antígeno. Matan células mediante una citotoxicidad mediada por células independiente de anticuerpo, además de por los mecanismos de Fas y perforina. Los receptores sobre la superficie de los linfocitos NK inhiben la actividad citotóxica frente a las células que portan la CMH de clase I.

52. ¿Cuál es el origen de los mastocitos?

Los mastocitos derivan de las células progenitoras hematopoyéticas CD34+. Los progenitores comprometidos en formar mastocitos y que expresan c-kit (el receptor del factor de célula madre) migran desde la médula ósea a los lugares de tejido conjuntivo o mucoso, donde se expanden y diferencian en mastocitos maduros bajo la influencia del factor de células progenitoras producido por las células endoteliales, los fibroblastos y otras células estromales. La IL-5 favorece la proliferación de mastocitos inducida por el factor de células progenitoras.

53. Liste los mediadores producidos por los mastocitos.

Véase la tabla 2-2.

54. Defina los proteoglucanos e identifique las clases presentes en los mastocitos.

Los proteoglucanos son macromoléculas compuestas por cadenas de glucosaminoglucano (GAG) unidas covalentemente a un núcleo proteico. La presencia de GAG ácido explica

TABLA 2-2.• MEDIADORES PRODUCIDOS POR LOS MASTOCITOS

Mediadores preformados	Mediadores de nueva síntesis
Aminas biógenas	Productos de la ciclooxigenasa
Histamina*	Prostaglandina D_2
Proteasas neutras	Tromboxano A_2
Triptasa	Productos de la lipoxigenasa
Quimasa	Leucotrieno B_4
Carboxipeptidasa A	Leucotrienos C_4, D_4, E_4
Catepsina G	Factor activador de plaquetas
Hidrolasas	Citocinas
Arilsulfatasa	
β-galactosidasa	
β-glucuronidasa	
β-hexosaminidasa	
Proteoglucanos	
Heparina	
Sulfato de condroitina	
Factores quimiotácticos**	
Factores quimiotácticos de neutrófilos	
Factor quimitáctico eosinofílico de la anafilaxia	
Citocinas	
IL-4	
TNF-α	

*La histamina es responsable de muchos de los fenómenos asociados con la reacción de fase precoz.
**Los factores quimiotácticos de mastocitos inician la reacción de fase tardía asociada con la inflamación alérgica.

la afinidad de los gránulos de los mastocitos y basófilos por los tintes básicos como el azul de toluidina, lo que produce la metacromasia que caracteriza estas células. Los proteoglucanos fijan histamina, proteasas neutras y carboxipeptidasas, y pueden facilitar el empaquetamiento de estas moléculas dentro de los gránulos secretores.

Los gránulos de los mastocitos contienen dos clases de proteoglucanos, los sulfatos de heparina y de condroitina. Dentro de los mastocitos pulmonares humanos maduros, la proporción de heparina a condroitina es 2:1.

55. Identifique la enzima principal presente en los gránulos citoplásmicos mastocitarios.

La enzima principal en los gránulos citoplásmicos es la triptasa, una proteasa neutra almacenada en su forma activa en asociación con la heparina. La triptasa digiere los puentes peptídicos y ésteres de los aminoácidos básicos y es responsable de la actividad cininogenasa mediada por IgE descrita en los mastocitos. La triptasa también funciona como un factor de crecimiento para las células musculares lisas de la vía aérea, las células epiteliales y los fibroblastos. Antes, se consideraba que la triptasa estaba presente en los mastocitos humanos

pero no en otros tipos celulares. Estudios recientes también la han identificado en basófilos, y algunas células contienen concentraciones similares a las de los mastocitos.

56. Caracterice las concentraciones de la isoenzima triptasa sérica en la mastocitosis y en las enfermedades alérgicas.

Se han identificado dos formas de triptasa en los humanos: la α y la β. La triptasa α se libera constitutivamente a partir de los mastocitos y representa una medida de la masa o hiperplasia de mastocitos.

Por el contrario, la triptasa β se almacena en los gránulos secretores mastocitarios y proporciona un indicador de la activación mastocitaria. Por lo tanto, la mastocitosis sistémica y la anafilaxia pueden asociarse con concentraciones elevadas de triptasa α y triptasa β, respectivamente. Las concentraciones de triptasa en sangre periférica son, habitualmente, normales en pacientes con asma y otros trastornos alérgicos.

57. Explique las características de los mastocitos MC_T y MC_{TC}.

Los mastocitos se han subdividido en células MC_T y MC_{TC} sobre la base de su contenido en proteasa neutra. Las células MC_T contienen triptasa pero no quimasa, mientras que las células MC_{TC} contienen triptasa y quimasa. Además, las células MC_{TC} contienen carboxipeptidasa y catepsina G.

Parece que las células MC_T desempeñan una función principal en las defensas del huésped y constituyen más del 90% de los mastocitos presentes en los alvéolos, epitelio y luz de la vía aérea. Los mastocitos MC_{TC} están localizados en la submucosa del aparato respiratorio y parece que están principalmente implicados en la angiogénesis y en el remodelado tisular. Los mastocitos MC_{TC} también son el tipo de mastocito predominante en la piel, la sinovia y la submucosa gastrointestinal.

58. Describa los estímulos que activan los mastocitos.

La activación de los mastocitos se desencadena por la unión del receptor adyacente FcεRI unido a las moléculas de IgE mediante antígenos bivalentes o multivalentes o mediante anticuerpos dirigidos ya sea frente a la IgE o su receptor, produciendo la liberación rápida de mediadores preformados y la síntesis de mediadores de nueva generación.

Los mastocitos también pueden activarse por varios estímulos biológicos, químicos y físicos. Para los mastocitos MC_{TC}, estos estímulos incluyen fragmentos C3a y C5a (anafilotoxinas) del complemento, polipéptidos básicos (poliarginina y polilisina), hormonas peptídicas, sustancia P, medios de contraste radiológicos, ionóforos de calcio, fármacos (opiáceos y relajantes musculares), melitina del veneno de abeja y el frío. De entre estos estímulos no inmunológicos, solamente el ionóforo de calcio activa los mastocitos pulmonares humanos.

59. ¿Cuál es el granulocito menos frecuente?

Los basófilos representan el tipo de granulocito menos frecuente, constituyendo menos del 1% de los leucocitos de sangre periférica.

60. Compare los mastocitos y los basófilos.

Como los mastocitos, los basófilos derivan de las células progenitoras CD34+, expresan receptores de superficie FcεRI, liberan histamina y citocinas Th2, y muestran una tinción metacromática. Sin embargo, los basófilos se diferencian y maduran en la médula ósea bajo la influencia de la interleucina-3 y circulan en la sangre en vez de residir en los tejidos.

También, al igual que los mastocitos, los basófilos almacenan histamina, factor quimiotáctico de neutrófilos y otros mediadores preformados en los gránulos secretores.

El proteoglucano predominante en los basófilos humanos es el sulfato de condroitina A. Los basófilos también contienen pequeñas cantidades de cristal de proteína de Charcot-Leyden y proteína básica mayor. Tras la activación dependiente del FcεRI, los basófilos humanos maduros liberan IL-4 e IL-13. Los basófilos activados también generan LTC_4, LTD_4, LTE_4 y PAF. Al contrario que los mastocitos, típicamente los basófilos contienen cantidades despreciables o indetectables de triptasa, quimasa, carboxipeptidasa y catepsina G y no producen LTB_4, PGD_2 ni IL-5. Sin embargo, se ha notificado que los basófilos en algunos humanos contienen triptasa en concentraciones que se aproximan a las de los mastocitos.

Schroeder JT, MacGlashan DW: New concepts: The basophil. J Allergy Clin Immunol 99: 429-433, 1997.

61. Identifique la célula progenitora del eosinófilo.

Los eosinófilos se producen en la médula ósea a partir de la célula progenitora CD34+ capaz de diferenciarse en basófilos y eosinófilos. En individuos atópicos, se han identificado cantidades aumentadas de células progenitoras CD34+ de eosinófilo-basófilo que expresan el receptor de IL-5.

62. ¿Cómo regulan las citocinas la eosinofilopoyesis?

Los eosinófilos se diferencian en la médula ósea bajo la influencia de múltiples citocinas, incluyendo la IL-3, IL-5 y el factor estimulador de colonias granulocito-macrófago (Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulatory Factor, GM-CSF), hasta que maduran y son indistinguibles de los eosinófilos de la circulación periférica. La IL-5 es relativamente específica de los eosinófilos e induce que los progenitores eosinófilo-basófilo se diferencien hacia eosinófilos; la IL-3 y el GM-CSF estimulan a los eosinófilos, basófilos y neutrófilos. Por el contrario, el TGF-β y el IFN-α inhiben la proliferación y diferenciación de los eosinófilos.

63. Exponga la cinética del ciclo vital del eosinófilo.

Tras circular en la sangre periférica durante un tiempo corto (semivida promedio de 8-18 horas), los eosinófilos migran mediante diapédesis entre las uniones intercelulares endoteliales hacia los tejidos epiteliales como la piel, los pulmones y el aparato digestivo, donde quedan expuestos al ambiente externo. Tras la migración, la mayoría de los eosinófilos permanece en los tejidos donde su esperanza de vida es, típicamente, de 2 a 5 días. La IL-3, la IL-5, el GM-CSF y el TNF-α pueden prolongar la supervivencia del eosinófilo al inhibir la muerte celular programada (apoptosis).

Gleich GJ: Mechanisms of eosinophil-associated inflammation. J Allergy Clin Immunol 105:651-663, 2000.

64. Describa las moléculas de adhesión celular y su papel en la migración del eosinófilo.

Las moléculas de adhesión celular (Cell Adhesion Molecules, CAM) son proteínas de superficie esenciales para el reclutamiento de los eosinófilos y otros leucocitos desde la circulación a los lugares de inflamación. Subdivididas en grupos concretos, que incluyen selectinas, integrinas y miembros de la superfamilia de inmunoglobulinas, las CAM regulan las interacciones célula-célula y célula-proteína de la matriz extracelular. Este proceso ocurre en estadios secuenciales: rodadura de los leucocitos y fijación endotelial, activación, adhesión firme y migración.

Panettieri RA Jr: Cellular and molecular mechanisms regulating airway smooth muscle proliferation and cell adhesion molecule expression. Am J Respir Crit Care Med 158:S133-S140, 1998.

PUNTOS CLAVE: MASTOCITOS, BASÓFILOS Y CAM



1. Las características compartidas por mastocitos y basófilos incluyen la derivación a partir de las células progenitoras CD34+, la expresión de receptores de superficie FcεRI, la liberación de histamina y de citocinas Th2, y la tinción metacromática.
2. La enzima principal en los gránulos citoplásmicos de los mastocitos es la triptasa: la triptasa α se libera constitutivamente y representa una medida de la masa de mastocitos, mientras que la triptasa β se almacena en los gránulos secretores y proporciona un indicador de la activación mastocitaria.
3. Las moléculas de adhesión celular (CAM), incluyendo selectinas, integrinas y miembros de la superfamilia de inmunoglobulinas, son proteínas de superficie esenciales para el reclutamiento de los eosinófilos y otros leucocitos desde la circulación a los lugares de inflamación.

65. ¿Cuál es la función de las selectinas?

La rodadura del leucocito y la unión laxa inicial al endotelio vascular están mediadas, principalmente, por tres glucoproteínas selectina: la selectina L se expresa exclusivamente sobre la superficie de los leucocitos; la selectina E se expresa sobre las células endoteliales activadas, y la selectina P está presente sobre las plaquetas y células endoteliales. Los eosinófilos expresan el ligando I glucoproteico de selectina P (P-Selecting Glycoprotein Ligand I, PSGL-1), que se une a la selectina P sobre las células endoteliales. A través de efectos combinados de las moléculas de adhesión celular PSGL-1/selectina P y VLA-4/VCAM-1 (véase más adelante), los eosinófilos quedan enganchados a las células endoteliales, un requisito para la migración hacia los tejidos.

66. Describa la estructura y función de las integrinas.

La adhesión firme y migración de los eosinófilos están reguladas por las integrinas y miembros de la superfamilia de inmunoglobulinas. Las integrinas, glucoproteínas compuestas por las subunidades α y β asociadas de forma no covalente, están constitutivamente expresadas sobre la superficie de los leucocitos, las células endoteliales y algunas otras células.

Las integrinas β_1, la subfamilia mayor, representa un grupo de receptores celulares para las proteínas matriciales extracelulares como el colágeno, la fibronectina y la laminina. La integrina β_1 antígeno-4 de activación muy tardío («Very Late Activation Actigen-4», VLA-4) se expresa sobre eosinófilos, basófilos, linfocitos y monocitos, pero está ausente en los neutrófilos. Se han notificado cantidades aumentadas de eosinófilos que portan la VLA-4 en el esputo de pacientes asmáticos.

Las integrinas β_2 están compuestas por una subunidad β denominada CD18 emparejada con una de cuatro subunidades α (CD11a-CD11d). La expresión de las integrinas β_2 está limitada a los leucocitos. Los eosinófilos activados expresan las integrinas β_2 antígeno asociado con la función leucocitaria-1 («Leukocyte Function-associated Antigen-1», LFA-1) y antígeno macrofágico-1 (Mac-1). Al igual que la VLA-4, estas integrinas son importantes para la adhesión firme de los eosinófilos a las células endoteliales y su posterior migración hacia los tejidos.

67. ¿Cuáles son los ligandos de las integrinas?

Los ligandos de las integrinas incluyen moléculas de la superficie celular que son miembros de la superfamilia de inmunoglobulinas, como las moléculas de adhesión intercelular-1, 2, 3

(Intercellular Adhesion Molecules, ICAM-1, 2, 3) y la molécula de adhesión celular vascular-1 (VCAM-1). Estas proteínas se expresan constitutivamente sobre las células endoteliales, los neutrófilos y los linfocitos entre otras células. La VCAM-1 se une a la VLA-4 favoreciendo la adhesión de los eosinófilos, basófilos, linfocitos y monocitos, mientras que la ICAM-1 se une a la LFA-1 y a la Mac-1, favoreciendo la adhesión de eosinófilos y neutrófilos.

68. ¿Cómo modulan las citocinas el reclutamiento de los eosinófilos?

Las citocinas proinflamatorias, como el IFN-γ, la IL-β y el TNF-α, aumentan la expresión de ICAM-1 y VCAM-1, y las citocinas Th2, IL-4 e IL-13, regulan al alza la expresión de VCAM-1 sobre las células endoteliales. Esto favorece la adherencia de los eosinófilos mediada por VLA-4/VCAM-1. Además, la IL-5 favorece de forma selectiva la adhesión de los eosinófilos (los únicos leucocitos de sangre periférica con receptores para IL-5) a las células endoteliales no estimuladas.

69. Explique la clasificación y función de las quimiocinas.

Las quimiocinas son citocinas con actividad quimiotáctica. Estas proteínas relacionadas estructuralmente se subdividen en cuatro grupos sobre la base del número y apariencia de los residuos conservados de cisteína en la secuencia primaria.

Los dos grupos que incluyen las quimiocinas más identificables se clasifican sobre la base de la posición de los dos primeros residuos de cisteína en las subfamilias CC (que contienen cisteínas adyacentes) o CXC (que contienen otro aminoácido colocado entre los residuos de cisteínas). Las subpoblación CC muestra actividad quimiotáctica para los eosinófilos, linfocitos T y monocitos, pero no los neutrófilos. Los miembros de este grupo incluyen la eotaxina (CCL11), la proteína inflamatoria macrofágica-1α (Macrophage Inflammatory Protein-1α, MIP-1α o CCL3), la proteína quimiotáctica monocitaria-1 (Monocyte Chemotactic Protein-1, MCP-1 o CCL2), y el RANTES (del inglés Regulated Activation, Normal T cell Expressed and excreted regulada con la activación, expresada y excretada por linfocitos normales, o CCL5). Se han notificado concentraciones aumentadas de estas quimiocinas en el LBA y biopsias de pacientes asmáticos. La eotaxina y el RANTES son inductores especialmente potentes de la migración de los eosinófilos. La MCP-1 facilita el reclutamiento de linfocitos Th1, mientras que el RANTES favorece el reclutamiento de linfocitos Th2. Los linfocitos Th1 expresan selectivamente CXCR3; los linfocitos Th2 expresan selectivamente CCR3, CCR4 y CCR8. La subfamilia CXC ejerce una actividad quimiotáctica, principalmente para los neutrófilos, aunque su miembro, la IL-8 (CXCL8), también expresa actividad quimiotáctica para los eosinófilos activados.

Una subpoblación de quimiocinas recientemente descrita carece del primer y tercer residuos de cisteína y se conoce la subfamilia G. Este grupo incluye el péptido quimiotáctico específico de linfocitos XCL1 (linfotactina). Otra subfamilia de quimiocinas, conocida como CX3C, contiene tres aminoácidos variables entre los dos residuos de cisteína N terminales.

70. Describa los acontecimientos intracelulares que siguen a la unión de una quimiocina con su receptor.

Las quimiocinas regulan la actividad a través de las interacciones con miembros de la superfamilia de receptor acoplado a la proteína C. Tras la unión de una quimiocina a su receptor, el trifosfato de guanina (GTP) se asocia con la subunidad Gα del receptor, que produce la disociación del complejo proteína G de su receptor y la separación en las subunidades Gα y Gβγ. La subunidad Gα activa las tirosinacinasas de la familia Src, que desencadenan la activación de las proteínas cinasas activadas por mitógeno (Mitogen-Activated Protein Kinases, MAPK) y la proteína cinasa B (PKB). La subunidad Gβγ activa la MAPK y la PKB a través de la fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3Kγ), y activa la proteína cinasa C (PKC) a través de la fosfolipasa C

(PLC). La activación de la PLC produce la entrada de calcio e inicia muchos procesos, incluyendo la desgranulación de eosinófilos, basófilos y neutrófilos.

Nickel R, Beck LA, Stellato C, Schleimer RP: Chemokines and allergic diseases. J Allergy Clin Immunol 104:723-742, 1999.

71. Liste otros mediadores de quimiotaxis de eosinófilos.

- Histamina.
- LTD_4 (quimiotáctico para eosinófilos, pero no neutrófilos).
- Factor activador de plaquetas (Platelet-Activating Factor, PAF).
- Factor plaquetario 4.
- Anafilotoxinas C3a y C5a.
- Citocinas GM-GSF, IL-2, IL-3, IL-4 e IL-5.

72. Describa los receptores sobre la superficie de los eosinófilos.

Los eosinófilos humanos de sangre periférica expresan receptores para la porción Fc de la IgG (FcγRII o CD32), IgA (FcαR) e IgE (FcεRI y FcεRII). Los receptores Fcγ median en la citotoxicidad dependiente de anticuerpos, la desgranulación y la fagocitosis. Se han notificado cantidades aumentadas de receptores Fcα sobre los eosinófilos de pacientes con enfermedades atópicas. Los receptores Fcε median en la muerte del esquistosómulo.

También se han descrito receptores de superficie para citocinas (IL-3R, IL-5R y GM-CSFR), complemento (C3aR, C5aR, C3bR o CR1), quimiocinas (CCR1 y CCR3), moléculas de adhesión celular (integrinas VLA-4 y α4β7), y CD69 (un marcador de activación del eosinófilo).

73. Caracterice los gránulos secretores del eosinófilo.

Los eosinófilos contienen dos tipos principales de gránulos secretores: gránulos específicos y gránulos pequeños. Los gránulos secretores específicos representan la fuente primaria de la proteína básica mayor (Major Basic Protein, MBP), localizada en el núcleo cristaloide de los gránulos, y la proteína catiónica del eosinófilo (Eosinophil Cationic Protein, ECP), la neurotoxina derivada del eosinófilo (Eosinophil-Derived Neurotoxin, EDN), la peroxidasa del eosinófilo (Eosinophil Peroxidase, EPO) y la β-glucuronidasa, identificadas todas ellas dentro de la matriz de los gránulos específicos. Los gránulos secretores pequeños contienen fosfatasa ácida y arilsulfatasa B, entre otras enzimas. Los eosinófilos también contienen lisofosfolipasa, elastasa de neutrófilo y colagenasa.

74. ¿Qué proteína produce la tinción distintiva de los eosinófilos?

La proteína básica mayor se une a los colorantes de anilina ácidos como la eosina, que tiñe los gránulos de rojo.

75. Defina los cristales de Charcot-Leyden.

Los cristales de Charcot-Leyden son cristales bipiramidales hexagonales identificados en el esputo de pacientes con asma. (También se han encontrado en los frotis cervicales y en otros lugares.) La proteína del cristal Charcot-Leyden está presente en los eosinófilos y basófilos y posee una actividad lisofosfolipasa.

76. Exponga los efectos biológicos de los péptidos eosinofílicos principales.

La MBP neutraliza la heparina e induce la liberación de histamina de los basófilos humanos, la lisozima y su peróxido de los neutrófilos, y la serotonina (5-hidroxitriptamina) de las plaquetas. La MBP produce broncoconstricción, altera la función ciliar, induce la exfoliación de las células epiteliales respiratorias y aumenta la reactividad de la vía aérea. La ECP

neutraliza la heparina y mata el esquistosómulo y otros parásitos. Al igual que la MBP, esta proteína es tóxica para las células epiteliales de la vía aérea. La EDN daña las neuronas mielinizadas. La EPO y el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), en presencia de un haluro, matan una diversidad de microorganismos (incluyendo bacterias y protozoos) y células tumorales. Además, la EPO junto con el H_2O_2 y el haluro desencadena la desgranulación de los mastocitos en un modelo animal. La EPO también libera serotonina de las plaquetas.

77. Describa los eicosanoides sintetizados por los eosinófilos y su relevancia en el asma.

Los eosinófilos representan una fuente principal de LTC_4, el metabolito de la lipooxigenasa más prevalente producido por los eosinófilos, y sus metabolitos activos LTD_4 y LTE_4, pero sintetiza sólo una pequeña cantidad de LTB_4. Los eosinófilos también producen el metabolito 5-HETE de la 5-lipoxigenasa. Estos mediadores inducen broncoconstricción, secreción de moco, aumento de la permeabilidad vascular y quimiotaxis de los eosinófilos y neutrófilos.

78. ¿Qué citocinas sintetizan los eosinófilos?

Los eosinófilos producen una diversidad de citocinas, incluyendo citocinas autocrinas, como la IL-3, la IL-5 y el GM-CSF, que actúan sobre los propios eosinófilos. Los eosinófilos también tienen capacidad para sintetizar IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-16, MIP-1α, RANTES, TNF-α, TGF-α y TGF-β1.

79. Resuma los estímulos que inducen la desgranulación/activación de los eosinófilos.

La desgranulación de los eosinófilos puede desencadenarse por la IgA secretora (sIgA), IgA, IgG, IgE, RANTES, MIP-1α, PAF, C3a, C5a, sustancia P, melitina y ligandos de integrina β. Entre las inmunoglobulinas, la sIgA es el mediador más potente de la desgranulación. La MBP y la EPO también inducen la desgranulación del eosinófilo, lo que sugiere la presencia de una ruta de desgranulación autocrina. Los esinófilos también pueden activarse por citocinas, incluyendo la IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF, TNF-α e IFN-γ.

80. ¿Cuál es la población de eosinófilos de densidad anormal identificada en algunas enfermedades?

El análisis de los eosinófilos circulantes en pacientes con eosinofilia ha demostrado una población de eosinófilos de densidad menor a la normal, denominados eosinófilos hipodensos. Se han identificado estas células en individuos con infecciones parasitarias, enfermedades alérgicas y el síndrome hipereosinofílico idiopático. Se piensa que representan eosinófilos cebados o parcialmente activados.

81. Describa la cinética y las CAM de la migración del neutrófilo.

Tras la liberación desde la médula ósea, los neutrófilos circulan en la sangre durante 6-8 horas antes de ser secuestrados mediante marginación, principalmente en los capilares pulmonares. La migración de los neutrófilos desde los vasos sanguíneos hacia los tejidos requiere la expresión de moléculas de adhesión celular. Los neutrófilos expresan diversas moléculas de adhesión, incluyendo las integrinas Mac-1 (importante para la unión al fibrinógeno y la desgranulación) y la LFA-1 (importante para la migración hacia los tejidos).

82. ¿Qué productos del neutrófilo pueden contribuir a la inflamación alérgica?

Los neutrófilos reclutados a los sitios de inflamación alérgica generan una serie de moléculas que pueden inducir daño tisular, incluyendo colagenasa, elastasa, radicales de oxígeno, LTD_4,

PAF y tromboxano A_2 (TXA_2). Al contrario que los mastocitos y eosinófilos, los neutrófilos producen poco LTC_4.

83. ¿Qué evidencia apoya una función patogénica de los neutrófilos en el asma?
Se han identificado tanto PAF como LTB_4 en las vías aéreas humanas tras la provocación con alérgeno, compatible con la activación del neutrófilo. Se ha notificado un aumento de los neutrófilos en el esputo durante las exacerbaciones de asma. En los pacientes que fallecieron por un ataque agudo de asma, los neutrófilos comprendían la mayoría de las células que infiltraban las vías aéreas, mientras que en los pacientes que fallecieron de horas a días después de una exacerbación del asma la mayoría de las células infiltrantes eran eosinófilos.

84. Describa la cinética del ciclo vital del monocito.
Los progenitores de monocitos/macrófagos se diferencian en la médula ósea a lo largo de un período de, aproximadamente, 6 días para formar monocitos, que son liberados al torrente sanguíneo y circulan con una semivida de, aproximadamente, 3 días. Entonces, estas células migran a los tejidos como los pulmones y se diferencian en macrófagos que tienen una esperanza de vida que varía desde días a meses. Los monocitos también se diferencian bajo la influencia de factores tisulares locales hacia células dendríticas, que muestran antígenos CMH de clase II y se encuentran en los pulmones y otros tejidos.

Vignola AM, Gjomarkaj M, Arnoux B, Bousquet J: Monocytes. J Allergy Clin Immunol 101:149-152, 1998.

85. ¿Qué mediadores influyen en la producción de los monocitos?
La producción del monocito está estimulada por el GM-CSF, la IL-3 y el factor estimulante de colonias de macrófago (Macrophage-Colony Stimulating Factor, M-CSF) pero queda inhibida por el interferón-α/β y la PGE_2.

86. ¿Cuál es el papel de los monocitos y macrófagos en la generación de una respuesta inmunitaria?
El sistema monocito-macrófago (que consiste de monocitos en la circulación y macrófagos en los tejidos) desempeña una función clave en la generación de una respuesta inmunitaria mediante la presentación de antígeno a los linfocitos, como se ha descrito previamente. Además, los monocitos son la fuente primaria de IL-12, que actúa sobre los linfocitos T y los linfocitos NK para inducir la producción de IFN-γ, favoreciendo así el patrón de diferenciación Th1. Al contrario, la IL-10 secretada por los monocitos inhibe la síntesis de IFN-γ, que puede contrarrestar los efectos de la IL-12. Los monocitos también producen las citocinas IL-1 y TNF-α; las quimiocinas MIT-1α, las proteínas quimiotácticas de monocito (Monocyte Chemotactic Proteins, MCP) y el RANTES; y los metabolitos proinflamatorios del ácido araquidónico PGD_2, LTB_4 y LTC_4; y el PAF.

87. Identifique las principales células presentadoras de antígeno en los pulmones.
Las células dendríticas pulmonares son las principales células presentadoras de antígeno en los pulmones. Aunque los macrófagos alveolares muestran unas propiedades potentes fagocítica y antimicrobiana, son activadores débiles de linfocitos T. De hecho, los macrófagos alveolares pueden funcionar como supresores más que como inductores de la respuesta inmunitaria.

88. Explique los mecanismos por los que los macrófagos pueden inducir lesión de la vía aérea en el asma.
Los macrófagos representan inductores potenciales del daño de la vía aérea a través de la producción de óxido nítrico (ON) que puede desencadenarse por procesos alérgicos o infec-

ciosos. El ON reacciona con los aniones superóxido para formar radicales hidroxilo tóxicos. Los macrófagos alveolares también sintetizan factores de crecimiento del fibroblasto, factor de crecimiento derivado de plaquetas y factor trasformador del crecimiento β, que pueden contribuir al remodelado irreversible de la vía aérea en el asma.

89. Describa la estructura de las plaquetas.

Las plaquetas contienen tres tipos de gránulos secretores: los gránulos alfa, los gránulos densos y los lisosomas. Los gránulos alfa, los más numerosos, contienen fibronectina, fibrinógeno, factor plaquetario-4 y tromboglobulina β. Los gránulos densos contienen adenosindisfosfato (ADP), serotonina, calcio y pirofosfato. Los lisosomas contienen hidrolasas ácidas. Las plaquetas en reposo poseen receptores de superficie para los agonistas plaquetarios, el colágeno (gpIa/IIa) y el fibrinógeno/factor von Willebrand (gpIIb/IIIa).

90. ¿Qué estímulos inducen la agregación y activación plaquetarias?

La agregación plaquetaria ocurre a través de la interacción plaqueta-plaqueta y la adhesión al fibrinógeno, lo que induce la liberación de los contenidos de los gránulos alfa y los gránulos densos. La activación plaquetaria puede resultar de la adhesión o de agonistas solubles como el ADP, la adrenalina, la serotonina, la trombina, la sustancia P, la proteína C reactiva, los componentes del complemento, la MBP derivada del eosinófilo, el interferón y el TNF. Además, las plaquetas poseen receptores FcεRII y quedan activadas por la agregación de estos receptores tras la unión del alérgeno específico o de un anticuerpo anti-IgE.

91. Enumere los mediadores liberados por las plaquetas activadas.

- Adenosina.
- β-tromboglobulina.
- Factor D.
- Radicales libres.
- 12-HETE.
- Histamina.
- Factor liberador de histamina (Histamine Releasing Factor, HRF).
- Óxido nítrico.
- PAF.
- Factor de crecimiento derivado de plaquetas
- (Platelet-Derived Growth Factor, PDGF).
- Factor plaquetario 4.
- RANTES.
- Tromboxano A_2.
- Factor transformador del crecimiento-β.

92. ¿Cómo se sintetiza y metaboliza la histamina?

La histamina se sintetiza en el aparato de Golgi de los mastocitos y basófilos mediante la descarboxilación de la histidina y productos asociados con los residuos ácidos de las cadenas laterales glucosaminoglucano (GAG) de la heparina y otros proteoglucanos. Los mastocitos humanos contienen 3-6 pg de histamina por célula y secretan histamina espontáneamente a concentraciones bajas, produciendo una concentración plasmática normal de 0,5 a 2 nm. La histamina se metaboliza rápidamente (habitualmente, en 1 o 2 minutos) tras la liberación extracelular mediante uno de dos mecanismos, la metilación por la histamina-*N*-metiltransferasa o la oxidación mediante la diamina oxidasa (histaminasa).

93. Describa los efectos biológicos mediados por la histamina.

Los efectos biológicos de la histamina están mediados por la activación de receptores específicos de la superficie celular, de los cuales se han identificado tres subtipos. La unión de la histamina a los receptores H_1 induce la contracción del músculo liso de la vía aérea y gastrointestinal, la secreción de moco y aumenta la permeabilidad vascular. La estimulación de los receptores H_2 inhibe la citotoxicidad de los linfocitos T, la producción de IFN-γ y la liberación de lisozima, pero aumenta la actividad de los linfocitos T supresores, la expresión

de los receptores del complemento para C3b (CR1) en los eosinófilos humanos, y la quimiocinesis de eosinófilos y neutrófilos. Los receptores H_3 están localizados presinápticamente en los nervios histaminérgicos y funcionan como autorreceptores que regulan la síntesis y liberación de histamina en las neuronas.

94. ¿Cómo se convierte el ácido araquidónico a prostaglandinas y tromboxano?
La ciclooxigenasa convierte el ácido araquidónico a los compuestos intermedios prostaglandina G_2 (PGG_2) y prostaglandina H_2 (PGH_2). La PGH_2 se convierte a prostaglandinas biológicamente activas PGD_2, PGE_2 y $PGF_{2\alpha}$ mediante las sintasas e isomerasas de prostaglandina, hacia prostaciclina (PGI_2) mediante la sintasa de prostaciclina, y a TXA_2 mediante la sintasa de tromboxano.

95. Explique las diferencias entre las isoenzimas ciclooxigenasa-1 (COX-1) y la ciclooxigenasa-2 (COX-2).
La COX-1, presente en la mayor parte de las células, es una isoenzima constitutiva que ejerce efectos citoprotectores sobre la mucosa gástrica, regula el flujo sanguíneo renal y disminuye la agregación plaquetaria. Por el contrario, la COX-2, presente en los mastocitos, macrófagos y leucocitos, es una enzima inducible activada por mediadores proinflamatorios.

96. ¿Cuáles son los efectos biológicos de los metabolitos de la ciclooxigenasa?
La PGD_2, el producto principal de la ciclooxigenasa generado por los mastocitos pulmonares humanos, es un broncoconstrictor 30 veces más potente que la histamina en pacientes con asma alérgica leve. La PGD_2 también induce una vasoconstricción arterial pulmonar y coronaria y una vasodilatación periférica, media en la quimiotaxis de neutrófilos y aumenta la agregación plaquetaria. La $PGF_{2\alpha}$, un metabolito de la PGD_2, ejerce efectos similares sobre las vías aéreas y los vasos sanguíneos. El TXA_2 media en la vasoconstricción, aumenta la agregación plaquetaria y puede representar un broncoconstrictor más potente que la PGD_2. Por el contrario, la PGE_2 y la prostaciclina inducen broncodilatación.

97. Describa la ruta lipoxigenasa del metabolismo del ácido araquidónico.
El metabolismo del ácido araquidónico por la lipoxigenasa produce ácidos hidroperoxieicosatetranoicos inestables (HPETE). La 5-lipoxigenasa convierte el ácido araquidónico a 5-HPETE y, posteriormente, a 5-HETE o leucotrieno A_4 (LTA_4). A su vez, el LTA_4 puede metabolizarse en LTB_4 o LTC_4. La escisión aminoacídica secuencial a partir del LTC_4 produce LTD_4 y LTE_4. Colectivamente conocidos como cisteinil-leucotrienos (cys-LT), el LTC_4, LTD_4 y LTE_4 comprenden los productos principales de la lipoxigenasa sintetizados por los mastocitos. Una ruta metabólica alternativa catalizada por la 15-lipoxigenasa produce 15-HETE a partir del ácido araquidónico pero parece ser de menor importancia en la mediación de las reacciones alérgicas.

98. Explique la relevancia de estos mediadores en las enfermedades alérgicas.
Los cisteinil-leucotrienos ejercen efectos broncoconstrictores potentes que son hasta 1.000 veces más potentes que los de la histamina y 100 veces más potentes que los de las prostaglandinas. Además, los cys-LT aumentan la permeabilidad de las vénulas poscapilares y la secreción de moco bronquial, que atraen eosinófilos.

El LTB_4 posee una actividad quimiotáctica potente para neutrófilos, eosinófilos, monocitos, linfocitos y fibroblastos (células responsables de la respuesta de fase tardía y del remodelado tisular). El LTB_4 también aumenta la permeabilidad vascular y puede potenciar la producción de IgE y citocinas.

99. Se ha notificado que el líquido de lavado broncoalveolar obtenido durante la reacción alérgica de fase tardía contiene cys-LT sin PGD_2 o triptasa. ¿Qué implica este hallazgo?

Este hallazgo sugiere que los cys-LT presentes en este estadio derivan de los eosinófilos o basófilos en vez de los mastocitos.

100. Describa la síntesis y acciones del factor activador de plaquetas (PAF).

El factor activador de plaquetas es un fosfolípido ligado a un éter (alquilacetil-gliceriléter-fosforil-colina) producido en una reacción de dos etapas durante la cual la fosfolipasa A_2 hidroliza el fosfolípido de membrana para formar liso-PAF. La acetilación del liso-PAF produce PAF, que se inactiva por la conversión retrógrada hacia liso-PAF. En la figura 2-2 se resumen las características de la generación de PAF y eicosanoides.

El factor activador de plaquetas se sintetiza por los mastocitos pulmonares humanos activados, eosinófilos, neutrófilos, fagocitos mononucleares, plaquetas, células endoteliales y células epiteliales. Los efectos biológicos del PAF incluyen agregación plaquetaria, broncoconstricción, aumento de la permeabilidad vascular y quimiotaxis de eosinófilos y neutrófilos.

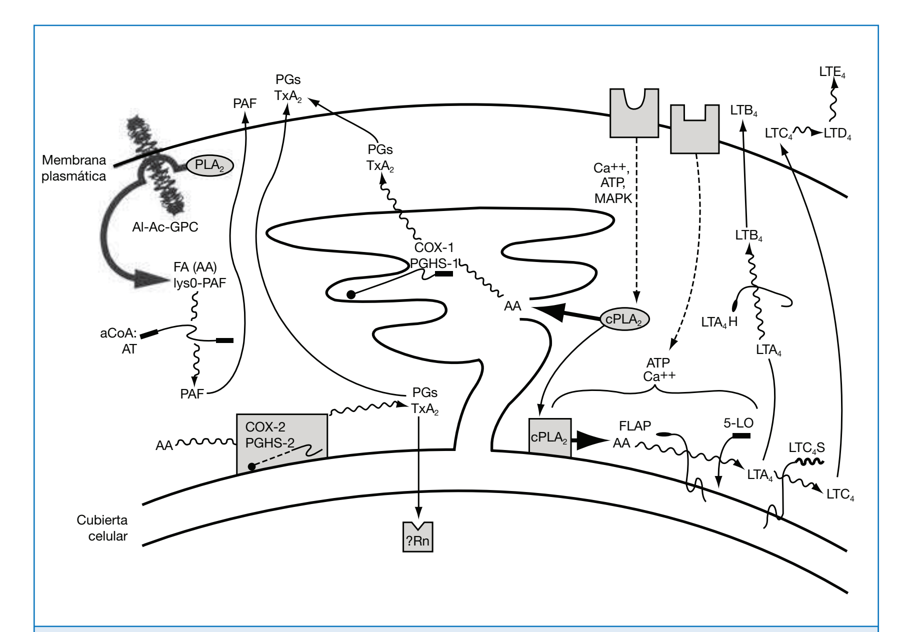


Figura 2-2. Características celulares y enzimáticas de la generación de eicosanoide y factor activador de plaquetas (PAF). PGs: prostaglandinas; TxA_2: tromboxano A_2; COX: ciclooxigenasa; PGHS: prostaglandina H sintasa; LTB_4: leucotrieno B_4; AA: ácido araquidónico; $cPLA_2$: fosfolipasa A_2 citoplásmica; FA: ácido graso; aCoA: acetil coenzima A; AT: acetiltransferasa; Al-Ac-GPC: alquil-acil-glicerofosforilcolina; ATP: adenosintrifosfato; MAPK: proteína cinasa activada por mitógeno; FLAP: proteína activadora de la 5-lipoxigenasa; RN: receptor nuclear; flecha fina: redistribución intracelular o secreción; flecha gruesa: liberación de AA o precursor de PAF; flecha punteada: estimulación por un receptor de membrana plasmática; flecha en zigzag: conversión enzimática. (Tomado de Goetzl EJ: Lipid mediators of hypersensitivity and inflammation. En Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW, et al [eds]: Middleton's Allergy: Principles and Practice, vol. 1, 6th ed. St. Louis, Mosby, 2003, Fig. 14-1, p 214, bibliografía, con permiso.)

101. ¿Cómo median las cininas en los trastornos alérgicos?

Las cininas son péptidos vasoactivos potentes producidos en los tejidos y en las secreciones de la vía aérea en los pacientes con enfermedades respiratorias inflamatorias, incluyendo la rinitis alérgica, la rinitis vírica y el asma. La bradicinina no-apeptídica se genera a partir de los cininógenos de peso molecular elevado en el plasma mediante las cininogenasas, incluyendo la calicreína y la triptasa. En las vías aéreas superiores, las cininas estimulan las glándulas submucosas, aumentan la permeabilidad vascular y activan los nervios sensoriales, produciendo síntomas de rinitis como rinorrea, congestión nasal y prurito. En las vías aéreas inferiores, las cininas inducen broncoconstricción mediante la estimulación de los reflejos broncoconstrictores parasimpáticos de los nervios sensoriales y la liberación de neuropéptidos, incluyendo taquicininas de los nervios sensoriales.

102. Describa las taquicininas y sus efectos.

Las taquicininas son péptidos con un inicio de acción rápido localizados en las terminaciones nerviosas de la piel, la mucosa y las vísceras donde pueden inducir vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, atracción de células inflamatorias y producir dolor. Las taquicininas identificadas en el sistema nervioso de mamíferos son la sustancia P, la neurocinina A (NKA), la neurocinina B (NKB), el neuropéptido K (NPK) y el neuropéptido (NP).

103. Defina las citocinas.

Las citocinas pueden definirse como proteínas de peso molecular bajo que regulan las respuestas inmunitaria e inflamatoria. Se segregan por los linfocitos, mastocitos, macrófagos y células de la vía aérea, entre otras. Este grupo diverso de glucoproteínas puede modular los efectos inflamatorios inespecíficos y los inmunitarios específicos sobre las células diana y puede contribuir al remodelado tisular en el asma crónica.

104. Describa las acciones de las citocinas revelantes en las respuestas alérgicas e inmunitarias.

Véase la tabla 2-3.

TABLA 2-3. • ACCIONES DE LAS CITOCINAS RELEVANTES EN LAS RESPUESTAS ALÉRGICA E INMUNITARIA

Citocina	Efectos
GM-CSF	Secretado por macrófagos activados, linfocitos T, mastocitos, eosinófilos y otras células Favorece la diferenciación de neutrófilos y macrófagos Activa los eosinófilos maduros Prolonga la supervivencia del eosinófilo
IFN-γ	Derivado, principalmente, de los linfocitos Th1, linfocitos T citotóxicos, linfocitos NK, pero también macrófagos Representa la citocina activadora de macrófagos más importante Aumenta la expresión de antígenos de CMH de clases I y II Estimula la proliferación y diferenciación de linfocitos B Inhibe la síntesis de IgE inducida por IL-4

(Continúa)

TABLA 2-3. • ACCIONES DE LAS CITOCINAS RELEVANTES EN LAS RESPUESTAS ALÉRGICA E INMUNITARIA ***(Cont.)***

Citocina	Efectos
	Inhibe los linfocitos Th2
	Induce la expresión de ICAM-1
IL-1	La familia IL-1 contiene la IL-1α, la IL-1β, el antagonista del receptor de IL-1 (IL-1ra) y la IL-18
	Producida, principalmente, por monocitos y macrófagos pero también por linfocitos y otras células
	Inducida por endotoxina, microorganismos, antígenos y citocinas
	Aumenta la proliferación de linfocitos B y la síntesis de anticuerpos
	Favorece el crecimiento de linfocitos Th en respuesta a las APC
	Estimula la producción de citocinas de linfocitos T y receptores de IL-2
	Sin la IL-1, se desarrolla tolerancia o se altera la respuesta inmunitaria
	Favorece la formación de metabolitos del ácido araquidónico, incluyendo la PGE_2 y el LTB_4
	Induce la proliferación de los fibroblastos y la síntesis de fibronectina y colágeno
	Aumenta la expresión de ICAM-1, VCAM-1, selectina E y selectina P
	El antagonista del receptor de IL-1 (IL-1ra) antagoniza los efectos proinflamatorios de la IL-1
IL-2	Induce la proliferación clonal de los linfocitos T
	Potencia la proliferación de los linfocitos T citotóxicos, los linfocitos B, los linfocitos NK y los macrófagos
IL-3	Derivada, principalmente, de los linfocitos Th, pero también de los mastocitos y eosinófilos
	Estimula el desarrollo de los mastocitos, linfocitos, macrófagos
	Activa los eosinófilos
IL-4	Prolonga la supervivencia del eosinófilo
	Péptido preformado en mastocitos y eosinófilos
	También secretada por los linfocitos Th2, los linfocitos T citotóxicos y los basófilos
	Potencia el crecimiento de los linfocitos Th2, los linfocitos T citotóxicos, los mastocitos, los eosinófilos y los basófilos
	Inicia el cambio al isotipo IgE
	Regula al alza la expresión de los receptores de afinidad alta y baja de la IgE
	Aumenta la expresión de los antígenos CMH de clases I y II sobre los macrófagos
	Estimula la expresión de VCAM-1
IL-5	Producida por los linfocitos Th2 y los mastocitos
	Atrae eosinófilos

TABLA 2-3.• ACCIONES DE LAS CITOCINAS RELEVANTES EN LAS RESPUESTAS ALÉRGICA E INMUNITARIA *(Cont.)*

Citocina	Efectos
	Activa los eosinófilos
	Prolonga la supervivencia del eosinófilo
IL-6	Sintetizada, principalmente, por monocitos y macrófagos, pero también por linfocitos T y B y otras células
	Media en la activación, el crecimiento y la diferenciación de los linfocitos T
	Induce la diferenciación de linfocito B en células plasmáticas
	Inhibe la síntesis de TNF y de IL-1 y estimula la síntesis de IL-1ra
IL-7	Necesaria para el desarrollo de los linfocitos B y T
	Potencia el crecimiento de los linfocitos T citotóxicos y NK
	Aumenta la muerte tumoral por los monocitos y macrófagos
IL-8	Producida, principalmente, por monocitos, fagocitos y células endoteliales
	Ejerce una quimioatracción potente de neutrófilos
	Atrae eosinófilos activados
	Induce la desgranulación y activación de neutrófilos
	Inhibe la síntesis de IgE mediada por IL-4
IL-9	Producida por los linfocitos Th2
	Favorece la proliferación de mastocitos y linfocitos T
	Estimula la síntesis de IgE
	Produce eosinofilia
	Induce hiperreactividad bronquial
IL-10	Secretada, principalmente, por monocitos y linfocitos B
	Inhibe la función de monocitos/macrófagos
	Estimula el crecimiento de mastocitos, linfocitos B y linfocitos T citotóxicos
	Induce una tolerancia permanente en los linfocitos Th
	Disminuye la síntesis de IFN-γ e IL-2 por los linfocitos Th1
	Inhibe la síntesis de IgE inducida por IL-4 y favorece la producción de IgG4
	Disminuye la supervivencia del eosinófilo
IL-11	Producida en respuesta a infecciones víricas respiratorias
	Favorece la generación de mastocitos y linfocitos B
	Induce hiperreactividad bronquial
IL-12	Sintetizada por monocitos/macrófagos, células dendríticas, linfocitos B, neutrófilos y mastocitos
	Inducida por IFN-γ y microorganismos
	Favorece los Th1 e inhibe el desarrollo de los linfocitos Th2
	Inhibe la síntesis de IgE inducida por IL-4
	Potencia la actividad de los linfocitos T citotóxicos y los linfocitos NK

(Continúa)

TABLA 2-3.• ACCIONES DE LAS CITOCINAS RELEVANTES EN LAS RESPUESTAS ALÉRGICA E INMUNITARIA *(Cont.)*

Citocina	Efectos
IL-13	Producida por los linfocitos Th1 y Th2, los mastocitos y las células dendríticas Ejerce efectos similares a la IL-4 sobre los linfocitos B y los macrófagos pero no afecta a los linfocitos T Induce el cambio de isotipo a IgE Aumenta la expresión de VCAM-1 Favorece la hiperreactividad bronquial y la hipersecreción mucosa Suprime la producción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias Disminuye la síntesis de óxido nítrico
IL-16	Secretada por los linfocitos T CD8+, eosinófilos, mastocitos y células epiteliales Favorece el crecimiento de linfocitos T CD4+ Proporciona la fuente principal de actividad quimiotáctica de linfocitos T CD4+ tras la provocación con antígeno Induce los receptores de IL-2 y la expresión de CMH de clase II sobre los linfocitos T CD4+
IL-18	Producida por el pulmón, el hígado y otros tejidos pero no por los linfocitos Estimula la secreción de IFN-γ y GM-CSF Favorece la síntesis de IgE Favorece las respuestas Th1 y activa las células NK (similar a la IL-12) Induce la síntesis de TNF, IL-2 y ligando Fas Disminuye la síntesis de IL-10
IL-23	Induce la secreción de IFN-γ
TGF-α	Sintetizado por macrófagos y queratinocitos Estimula la proliferación de fibroblastos Favorece la angiogénesis
TGF-β	Secretado por plaquetas, monocitos, algunos linfocitos T (Th3) y fibroblastos Estimula monocitos y fibroblastos induciendo fibrosis y formación de matriz extracelular Atrae mastocitos, macrófagos y fibroblastos Inhibe los linfocitos B, los linfocitos T cooperadores, los linfocitos T citotóxicos, los linfocitos NK y los mastocitos Induce el cambio al isotipo IgA y la síntesis de IgA secretora en el tejido linfoide intestinal Inhibe la proliferación de células musculares lisas de la vía aérea
TNF-α	Producido, principalmente, por fagocitos mononucleares; almacenado preformado en los mastocitos Inducido por endotoxina GM-CSF, IFN-γ, IL-1 e IL-3

TABLA 2-3. • ACCIONES DE LAS CITOCINAS RELEVANTES EN LAS RESPUESTAS ALÉRGICA E INMUNITARIA *(Cont.)*

Citocina	Efectos
	Se une a los receptores de la superficie celular TNFR I y TNFR II Potencia la expresión de CMH de clases I y II Activa los neutrófilos, modula la adherencia, quimiotaxis, desgranulación y el estallido respiratorio Aumenta la producción de citocina por los monocitos y las células epiteliales de la vía aérea Favorece la expresión de ICAM-1, VCAM-1 y selectina E Estimula la expresión de la COX-2 en el músculo liso de la vía aérea Induce hiperreactividad bronquial Media en el shock tóxico y la sepsis Produce caquexia asociada con la infección crónica y el cáncer
TNF-β	Sintetizado, principalmente, por linfocitos Se une a los receptores de la superficie celular TNFR I y TNFR II Media en las funciones similares al TNF-α

PÁGINA WEB



American College of Allergy, Asthma and Immunology: www.acaai.org

BIBLIOGRAFÍA

1. Barnes PJ, Chung KF, Page CP: Inflammatory mediators of asthma: An update. Pharmacol Rev 50:515–ß596, 1998.
2. Boyce JA. Mast cells: Beyond IgE. J Allergy Clin Immunol 111:24–32, 2003.
3. Busse WW: Respiratory infections: Their role in airway responsiveness and the pathogenesis of asthma. J Allergy Clin Immunol 85:671–683, 1990.
4. Church MK, Levi-Schaffer F: The human mast cell. J Allergy Clin Immunol 99:155–160, 1997.
5. Costa JJ, Weller PF, Galli SJ: The cells of the allergic response: Mast cells, basophils, and eosinophils. JAMA 278:1815–1822, 1997.
6. Escoubet-Lozach L, Glass CK, Wasserman SI: The role of transcription factors in allergic inflammation. J Allergy Clin Immunol 110:553–564, 2002.
7. Gleich GJ: Mechanisms of eosinophil-associated inflammation. J Allergy Clin Immunol 105:651–663, 2000.
8. Hamid QA, Minshall EM: Molecular pathology of allergic disease. I: Lower airway disease. J Allergy Clin Immunol 105:20–36, 2000.
9. Kalish RS, Askenase PW: Molecular mechanisms of CD8+ T cell-mediated delayed hypersensitivity: Implications for allergies, asthma, and autoimmunity. J Allergy Clin Immunol 103:192–199, 1999.
10. Larché M, Robinson DS, Kay AB: The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asthma. J Allergy Clin Immunol 111:450–463, 2003.
11. McHugh RS, Shevach EM: The role of suppressor T cells in regulation of immune responses. J Allergy Clin Immunol 110:693–702, 2002.
12. Nel AE: T-cell activation through the antigen receptor. Part 1: Signaling components, signaling pathways, and signal integration at the T-cell antigen receptor synapse. J Allergy Clin Immunol 109:758–770, 2002.
13. Nickel R, Beck LA, Stellato C, Schleimer RP: Chemokines and allergic diseases. J Allergy Clin Immunol 104: 723–742, 1999.
14. Panettieri RA Jr: Cellular and molecular mechanisms regulating airway smooth muscle proliferation and cell adhesion molecule expression. Am J Respir Crit Care Med 158:S133–S140, 1998.
15. Romagnani S: The role of lymphocytes in allergic disease. J Allergy Clin Immunol 105:399–408, 2000.

16. Rotrosen D, Matthews JB, Bluestone JA: The immune tolerance network: A new paradigm for developing tolerance-inducing therapies. J Allergy Clin Immunol 110:17–23, 2002.
17. Santeliz JV, Van Nest G, Traquina P, et al: Amb a 1-linked CpG oligodeoxynucleotides reverse established airway hyperresponsiveness in a murine model of asthma. J Allergy Clin Immunol 109:455–462, 2002.
18. Schroeder JT, MacGlashan DW. New concepts: The basophil. J Allergy Clin Immunol 99:429–433, 1997.
19. Stanzani M, Martins SL, Saliba RM, et al: CD25 expression on donor CD4+ or CD8+ T cells is associated with an increased risk of graft-versus-host disease following HLA-identical stem cell transplantation in humans. Blood 2003 [in press].
20. Vignola AM, Gjomarkaj M, Arnoux B, Bousquet J: Monocytes. J Allergy Clin Immunol 101:149–152, 1998.
21. Wardlaw AJ: Molecular basis for selective eosinophil trafficking in asthma: A multistep paradigm. J Allergy Clin Immunol 104:917–926, 1999.
22. Weller PF: Human eosinophils. J Allergy Clin Immuno. 100:283–287, 1997.
23. Zimmermann N, Hershey GK, Foster PS, Rothenberg ME: Chemokines in asthma: Cooperative interaction between chemokines and IL-13. J Allergy Clin Immunol 111:227–242, 2003.

AEROALÉRGENOS

Christopher Chang, M.D., Ph.D.

1. **¿Qué es un alérgeno?**
Un alérgeno es un tipo de material que puede producir una respuesta mediada por IgE en una persona susceptible. El componente de un alérgeno capaz de unirse a la IgE es, por lo general, una proteína o una glucoproteína. La mayoría de los alérgenos de interior tienen una longitud entre 10 y 50 kd, y un gran número ha sido clonado y secuenciado.

2. **¿Qué constituye un aeroalérgeno?**
Un aeroalérgeno es un alérgeno que se transporta en el aire. Habitualmente, los aeroalérgenos causan síntomas porque son capaces de penetrar en el organismo a través del aparato respiratorio. Los aeroalérgenos pueden clasificarse, principalmente, como alérgenos de exterior o de interior. Ejemplos de alérgenos de exterior son los granos de polen de las malezas, las gramíneas y los árboles. Ejemplos de alérgenos de interior incluyen las partículas de los ácaros del polvo, los epitelios de perros y gatos, y los alérgenos de la cucaracha. Las esporas de hongos pueden estar presentes en el aire de interior y de exterior.

3. **Describa las características físicas de un aeroalérgeno.**
Los aeroalérgenos varían de tamaño, forma y carga eléctrica. Los alérgenos del polen y hongos son transportados en los granos del polen y en las esporas, respectivamente, mientras que las proteínas de animales y las de los ácaros del polvo pueden transportarse en partículas de polvo en el aire ambiental y, posteriormente, pasan al aparato respiratorio humano. De esta manera, el tamaño de la partícula que porta las proteínas de alérgeno de interior puede variar notablemente (tabla 3-1).

4. **¿Cómo alcanzan los aeroalérgenos el cuerpo humano?**
Los aeroalérgenos viajan desde la boca y la nariz y se depositan sobre las membranas mucosas del aparato respiratorio en distintos niveles.

5. **¿Qué determina hasta qué punto los aeroalérgenos penetran en el aparato respiratorio?**
Las propiedades aerodinámicas (es decir, tamaño y forma) de las partículas y las características del flujo de la vía aérea concreta. Hablando de forma sencilla, las partículas de menor tamaño viajan más adentro hasta las vías aéreas pequeñas. Se considera que las partículas de 8 μm o menores son capaces de penetrar en el aparato respiratorio, mientras que las partículas mayores de 20 μm normalmente se depositan en las membranas mucosas nasofaríngeas u orofaríngeas u oculares, produciendo síntomas de rinitis o conjuntivitis alérgica, respectivamente. Posteriormente, estas partículas se eliminan por la función mucociliar.

TABLA 3-1.• ALÉRGENOS DE INTERIOR

Alérgeno	Origen	Peso molecular (kd)	Función	Tamaño de las partículas sobre las que se porta el alérgeno (μm)
Der p 1, Der p 2	Ácaros del polvo	25,14	Proteasa de cisteína	10
Der f 1, Der f 2	Ácaros del polvo	25,14	Proteasa de cisteína	10
Fel d 1	Gato	35	Aislado de la glándula sebácea de la raíz del pelo del gato	1-7
Can f 1	Perro	27	Desconocido	Desconocido
Bla g 1	Cucaracha	20-25	Desconocido	10
Bla g 2	Cucaracha	36	Proteasa aspártica inactiva	10
Mus m 1	Ratón	19	Alfa-2U-globulina	Desconocido
Rat n 1	Rata	19	Presente en la orina, saliva	Desconocido

6. ¿Cuáles son las fuentes de aeroalérgenos?

Los aeroalérgenos pueden ser, predominantemente, de interior o de exterior. Pueden originarse de material de plantas, como los pólenes de los árboles, malezas y gramíneas, o derivar de material fúngico como las esporas fúngicas. Los aeroalérgenos también pueden derivar de animales e insectos, como es el caso de los ácaros del polvo, los gatos, los perros y otras mascotas.

PUNTOS CLAVE: LOS AEROALÉRGENOS MÁS COMUNES 

1. Pólenes.
2. Hongos.
3. Ácaros del polvo.
4. Epitelio de animales.
5. Alérgenos de insectos (cucarachas).

7. ¿Dónde se encuentran los pólenes alergénicos más frecuentes?

Las alergias son frecuentes en todo el mundo. La mayoría de las plantas contienen proteínas que pueden funcionar como alérgenos. En la tabla 3-2 se enumeran los alérgenos comunes del polen. La distribución geográfica de éstos y su estación principal de polinización son bastante complicadas y dependen del clima y de las fuentes de nutrientes. Se han trasplantado muchas variedades de plantas de una región a otra del mundo con gran éxito, lo que dificulta que la comprensión de los patrones de polinización sea aún más difícil.

TABLA 3-2.•ALÉRGENOS DE EXTERIOR

Nombre científico	Nombre común	Zona	Rango de peso molecular de los alérgenos (kd)	Rango del tamaño de los granos de polen (pm)
		Árboles		
Cryptomeria japonica	Sugi	Japón	41-45	35-46
Parietaria judaica	Parietaria	Cuenca mediterránea	10-14	12-14
Acer macrophyllum	Arce de Oregón	Costa del Pacífico		36-45
Olea europea	Olivo	Estados cálidos del oeste de EE.UU.; introducido desde Europa	8-19	22-28
Platanus occidentalis	Plátano falso	Cuencas de los ríos del este de EE.UU., México, Canadá		22
Quercus alba	Roble	A lo largo de EE.UU., México, Sudamérica, sur de Europa	17	30-40
Betula verrucosa	Abedul blanco	Escandinavia, noroeste y este de EE.UU.	17	28-30
Alnus gultinosa	Arce negro	Noroeste de EE.UU.: región de las Montañas Rocosas, Escandinavia	17	26-28
Carpinus betulus	Carpe	Europa	17	25-31
Acer negundo	Saúco	Región agrícola del este de EE.UU., Canadá, México		27-36
Juglans californica	Nogal	Oeste de Norteamérica		30-40
Corylus avellana	Castaño europeo	Introducido desde Europa en EE.UU., Turquía	17	27-31
		Gramíneas		
Cynodon dactylon	Grama común	Grama común está presente en ambos hemisferios, pero es especialmente predominante en el sudeste de África	32	28-30
Agrostis alba	Rastreras	Canadá, EE.UU., Europa		25-34
Anthoxanthum odoratum	Caracolillos	Canadá, Europa		40-45

(*Continúa*)

TABLA 3-2.•ALÉRGENOS DE EXTERIOR *(Cont.)*

Nombre científico	Nombre común	Zona	Rango de peso molecular de los alérgenos (kd)	Rango del tamaño de los granos de polen (pm)
Dactylis glomerata	Hierba timotea	Inglaterra, Francia, Alemania, Italia, provincias de la frontera EE.UU.-Canadá	25-32	34-40
Phelum pratense	Ballico	EE.UU., Canadá, oeste de Europa	25-54	28-42
Lolium perenne	Espiguilla	EE.UU., Canadá	11-34	32-45
Poa pratensis	Centeno cultivado	Oeste de Europa, EE.UU., Canadá	26-33	38-40
Secale cereale	Ambrosía	Eurasia, Canadá	33	58-68
		Malezas		
Ambrosia	Llantén	EE.UU. oriental	4-38	18-22
Plantago lanceolata	Salsola	EE.UU. templado		26-34
Salsola kali	Artemisa	Suelos calientes áridos		27-30
Artemisia gnaphaloides	Castaño	México, Canadá, EE.UU.	20-35	25-28

8. Describa las características físicas de los granos de polen.

Los granos de polen se identifican mediante microscopia óptica con una amplificación de 400×. Los granos del polen tienen un diámetro entre 10 y 100 µm. La mayoría de los granos de polen miden entre 20 y 35 µm. Con frecuencia, éstos tienen características superficiales que les ayudan en su flotabilidad. Los granos de polen se tiñen con un tinte como la fenilsafranina para su identificación y se cuentan utilizando un micrómetro por etapas.

9. Describa los patrones de reactividad cruzada en los alérgenos del polen.

Existe reactividad cruzada entre los pólenes, y ésta es máxima entre especies del mismo género. También puede haber reactividad cruzada entre géneros dentro de una misma familia pero, a medida que la relación entre las plantas se hace más distante, la reactividad cruzada se va perdiendo progresivamente.

10. Exponga la reactividad cruzada entre las gramíneas.

La reactividad cruzada entre las gramíneas, generalmente, comprende tres grupos. Hay una reactividad cruzada significativa entre la familia *Pancoideae*, incluyendo los pastos horqueta y sorgo, que pueden mostrar cierta reactividad cruzada con la grama común de la familia *Eragrostoideae*. Las gramíneas de los pastos del norte de EE.UU., pertenecientes a la familia *Festucoideae*, son diferentes de la grama común, pero pueden tener reactividad cruzada con la *Pancoideae*.

11. Exponga la reactividad cruzada entre los árboles.

Las coníferas reaccionan cruzadamente entre ellas. Los ejemplos incluyen el cedro, el ciprés, el enebro y la tuya. El nogal pecanero y el hickory (*Carya glabra*) reaccionan de forma cruzada, y el álamo, el álamo negro y el chopo blanco del género *Populus* reaccionan cruzadamente entre ellos.

12. ¿Qué otro tipo de reactividad cruzada puede ocurrir?

Además de la reactividad cruzada entre pólenes, puede haber también reactividad cruzada entre pólenes y frutas comestibles como es el caso del polen del abedul, las patatas crudas, las zanahorias, las manzanas, las avellanas, el kiwi o el apio. De forma similar, las personas alérgicas a la ambrosía también pueden presentar alergias con plátanos y melones.

13. Liste las clases comunes de hongos.

Zigomicetos, Ascomicetos, Basidiomicetos, Oomicetos y Deuteromicetos.

14. ¿Cómo se identifican las esporas de hongos?

Las esporas de hongos se cuentan utilizando el microscopio óptico. Los portaobjetos para el recuento de hongos pueden teñirse o no, y los recuentos más fiables se obtienen con aceite de inmersión (1.000×). La mayoría de las esporas de hongos pueden identificarse hasta el nivel de género.

15. ¿Cómo se realiza la identificación específica de especie?

Se pueden realizar cultivos con una serie de medios distintos, dependiendo del tipo de hongo. Las esporas de hongos tienen un diámetro entre 2 y 50 µm. Las ascosporas son lo suficientemente pequeñas como para penetrar en las vías aéreas menores, mientras que las esporas grandes como las de *Epicoccum* tan sólo pueden penetrar en las vías aéreas mayores o en la orofaringe o nasofaringe. Los cultivos son especialmente útiles en la determinación de la especie de *Aspergillus* y *Penicillium*.

16. ¿Qué determina la alergenicidad de un aeroalérgeno?

La capacidad de un alérgeno para inducir sensibilidad o síntomas alérgicos en los humanos depende de la alergenicidad de las proteínas contenidas en el material aerotransportado y de su concentración.

17. De los aeroalérgenos conocidos, ¿cuántos se han caracterizado o estandarizado? ¿Cómo se consigue la estandarización?

Cada año se estandarizan más aeroalérgenos. La estandarización se consigue, principalmente, mediante las pruebas cutáneas utilizando técnicas intradérmicas o epicutáneas y midiendo la reacción de pápula y eritema resultante. La estandarización permite la calibración de cada lote de alérgeno frente a una curva control. En la actualidad, la mayoría de los alérgenos comunes de gramíneas han sido completamente caracterizados y estandarizados. Su actividad se expresa en unidades de actividad biológica por mililitro (BAU/ml). También se han estandarizado los alérgenos de los ácaros del polvo y del gato.

18. Describa las características de los alérgenos de los ácaros del polvo.

Los alérgenos de los ácaros del polvo son, en su mayoría, enzimas digestivas, que se excretan junto con las heces. Las dos especies de ácaros del polvo más habituales son *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Dermatophagoides farinae*. Otras especies incluyen *Dermatophagoides microceras* y *Euroglyphus maynei*. Una especie de ácaro que se propaga, principalmente, en los climas templados es *Blomis tropicalis*. De estas especies deriva un número importante de alérgenos de ácaros del polvo que se dividen en clases sobre la base de su orden cronológico de descubrimiento y, más importante, su homología entre ellos. El grupo más común de estos alérgenos es el grupo I, Der p 1 y Der f 1, con un peso molecular similar próximo a 25 kd, y los alérgenos del grupo II, Der p 2 y Der f 2.

Arlein L, Platts-Mills TAE: The biology of dust mites and the remediation of mite allergens in allergic disease. J Aller Clin Immunol 107:S406-S413, 1999.

19. ¿Cuántos microgramos de alérgeno de ácaro contiene un ácaro del polvo?

Aproximadamente, de 0,02 µg o 20 ng.

20. Describa las características del epitelio de gato y perro.

El determinante alergénico principal de los gatos es el Fel d 1; el de los perros es Can f 1. El Fel d 1 es una proteína de 35 kd que es un componente de la raíz de la glándula sebácea del pelo del gato y de las glándulas salivales mucosas sublinguales. El Fel d 1 se engancha a las pequeñas partículas de polvo entre 2 y 10 µm de diámetro. Mientras que las proteínas alergénicas del perro varían de una raza a otra, uno de los alérgenos inespecíficos del perro es el Can f 1, derivado del nombre científico *Canis familiaris*.

21. Exponga el papel del epitelio de ratón y de rata en las alergias.

Los ratones y las ratas pueden desempeñar un papel en el asma profesional de los trabajadores de laboratorio, pero también en las casas en las que los niños los tienen como mascotas. La proteína alergénica principal del ratón es una de 17,8 kd producida en las glándulas salivales y en el hígado. Existen dos alérgenos principales de la rata, designados como Rat n 1.01 y Rat n 1.02. Estos alérgenos se originan de la orina, de la piel y de la saliva. El Rat n 1.01 tiene un peso de, aproximadamente, 21 kd mientras que el Rat n 1.02 tiene un peso molecular cercano a los 16 kd.

22. ¿Cuál es la significación del alérgeno de la cucaracha?

En los últimos 10 años, se ha reconocido que el alérgeno de la cucaracha desempeña un papel significativo en el asma en los ambientes urbanos. La cucaracha más habitual

de Estados Unidos es la *Blatella germanica*. Se han aislado dos proteínas de peso molecular de 25 y 36 kd de esta especie de cucaracha y se ha hallado que son alergénicas; se denominan Bla g 1 y Bla g 2.

23. ¿Qué efectividad tienen las medidas de exterminación de las cucarachas?

En un estudio reciente, las medidas de exterminación de las cucarachas fueron satisfactorias para disminuir las concentraciones de alérgeno de cucaracha por debajo de 2 U/g de polvo aspirado en los domicilios de barrios deprimidos. Las medidas de erradicación incluyeron el uso de insecticidas para cucarachas, limpieza profesional e información a los residentes.

Arbes SJ Jr, Sever M, Archer J, et al: Abatement of cockroach allergen (Bla g 1) in low-income, urban housing: A randomized controlled trial. J Aller Clin Immunol 112:339-345, 2003.

24. ¿Cómo se denominan los alérgenos?

Los alérgenos se denominan en función de las tres primeras letras del género, seguidas de un espacio, la primera letra de la especie, otro espacio, y un número que, por lo general, representa el orden cronológico de descubrimiento del alérgeno. Este sistema de nomenclatura fue desarrollado por el subcomité de nomenclatura de alérgenos de la International Union of Immunological Societies (UISS). El nombre científico del gato es *Felis domesticus*; de ahí, la nomenclatura Fel d 1 para el primer alérgeno de gato identificado.

25. ¿Cómo se mide en el ambiente la presencia de aeroalérgenos fúngicos?

En la actualidad, muchas compañías anuncian sus servicios como inspectores o controladores de hongos. Muchas de estas compañías no tienen en plantilla un consejo científico o conocimientos sobre los problemas de salud derivados de los aeroalérgenos. Además, muchos laboratorios reciben muestras de inspectores de hongos y miden la presencia de aeroalérgenos. Puesto que hay una escasa regulación, la calidad de los resultados varía enormemente. Muchas compañías mandan un paquete para que los propietarios realicen ellos mismos las pruebas o analizan estos instrumentos devueltos por los propietarios. Ésta es una nueva industria y el conocimiento de los efectos sobre la salud de los aeroalérgenos sigue siendo un área de investigación fértil.

26. ¿Qué es lo que produce que las partículas de alérgeno de interior se aerotransporten?

La mayoría de los aeroalérgenos sedimentan rápidamente, dependiendo del tamaño de la partícula. Una vez sedimentadas, las partículas pueden volver a quedar suspendidas por el alboroto de las zonas próximas, como con aspiración, el cambio de ropa de cama, un ventilador de techo, caminar sobre la alfombra, mantener las ventanas abiertas o utilizar el aire acondicionado.

27. ¿Cuáles son los diferentes tipos de captadores de aire?

En la actualidad, los captadores están dentro de una de estas tres categorías: captadores pasivos, captadores rotatorios de impacto, y los atrapadores volumétricos de esporas de tipo ranurado.

28. ¿Cómo funcionan los captadores pasivos?

Los captadores pasivos se colocan simplemente en un ambiente expuesto y se permite que las partículas se vayan depositando sobre la superficie. Ésta puede ser un portaobjetos engrasado de microscopio o una placa de cultivo. La deposición de las partículas depende

del viento y de la gravedad. Por lo general, los recuentos son imprecisos. Un ejemplo actual de tal dispositivo es el captador de Durham.

29. ¿Cómo funcionan los dispositivos de impacto rotatorios?

Los dispositivos de impacto rotatorios funcionan haciendo girar una superficie en el medio ambiente, que recoge partículas a medida que la superficie atraviesa el aire ambiente. Las ventajas de los dispositivos de impacto rotatorios sobre los captadores pasivos incluyen una mejor fiabilidad del equipamiento y su funcionamiento autónomo. Las limitaciones de los dispositivos de impacto rotatorio incluyen la generación de turbulencias por el brazo rotatorio, la falta de correlación con la dirección del viento, la ausencia de muestreo periódico, y la falta de precisión en la conversión de las cantidades de esporas o de granos de polen depositados con los recuentos volumétricos reales.

30. ¿Cómo funcionan los captadores ranurados?

Los captadores ranurados son, en la actualidad, los más ampliamente utilizados por su capacidad de obtener mediciones periódicas y convertir los recuentos observados en recuentos volumétricos reales en el aire ambiente. Los dispositivos ranurados se basan en una bomba de aspiración que capta el aire hacia el interior de una cámara en la que asienta la superficie de colección. Debido a las características aerodinámicas de las partículas que contienen los alérgenos, sólo se depositarán sobre el porta las partículas de interés. La eficacia de la recogida de los dispositivos ranurados es muy superior a la de los captadores de impacto rotatorios. Un ejemplo de un dispositivo ranurado es el captador Burkard. En la figura 3-1 se muestra un dispositivo Burkard de exterior.



Figura 3-1. Captador de exterior Burkard.

31. Describa el microscopio y los accesorios utilizados para el recuento de granos de polen y esporas de hongos.

Se recomienda un microscopio binocular bien iluminado para el recuento de los granos de polen y esporas de hongos. Utilice un objetivo 10x para visualizar las áreas con recuentos elevados o, preferentemente, áreas que sean ideales para el recuento y proporcionen los resultados más precisos. El objetivo de 40x se utiliza para el recuento de granos de polen, mientras que el de 100x se emplea para contar las esporas de hongos. Para un recuento

preciso, se puede utilizar un disco Whipple (unido al binóculo) o un micrómetro de etapas, para determinar el campo de visión con cada ampliación.

32. ¿Cómo se analizan las muestras de aire interior para partículas de hongos?

Hay varios dispositivos de muestreo disponibles para la recogida de muestras viables y no viables. Las no viables se recogen sobre un portaobjetos de microscopio engrasado o un atrapador de esporas. Se utiliza una bomba de aspiración que funciona a 15 l/min para el muestreo de esporas fúngicas no viables. Las muestras viables se recogen utilizando una bomba de aspiración a 28 l/min sobre una placa de agar que contiene un medio que facilita el crecimiento de los hongos. De forma alternativa, un captador volumétrico Burkard portátil es una unidad independiente con su propio mecanismo de cronometraje.

33. ¿Dónde deberían tomarse muestras del aire?

Para los pólenes, los captadores deberían colocarse en una superficie elevada, aproximadamente, entre 5-6 metros por encima del suelo. El dispositivo de recogida debería estar libre de cualquier obstáculo y colocado lejos de árboles que puedan afectar los resultados. Un captador de exterior de este tipo también puede utilizarse para el recuento de esporas de hongos. Cuando se toman muestras de esporas de hongos de interior, se deberían tomar muestras del interior y del exterior. Las esporas de hongos se originan al aire libre, y si las concentraciones de interior son las mismas que las de exterior, es improbable que exista un problema en la vivienda. Los captadores de aire de interior pueden colocarse en áreas donde se sospeche que hay un problema y dejarlos funcionar durante 5-15 minutos. El tomar muestras de las superficies y de colecciones de polvo no refleja necesariamente las concentraciones aerotransportadas pero puede ser útil para predecir futuros problemas ambientales.

34. Además de las muestras de aire, ¿qué otras localizaciones de muestreo pueden proporcionar información útil sobre la presencia de aeroalérgenos?

Las muestras de superficie y de volumen también pueden proporcionar resultados que podrían dar una información útil acerca de la exposición ambiental. La muestra de volumen implica la recogida de muestras de polvo de aspiradores con el objeto de analizar los alérgenos de interior. Las cintas adhesivas o los frotis de las superficies son útiles para estudiar la presencia de esporas de hongos sobre las superficies con una humedad excesiva.

35. ¿Cómo se analizan las muestras de polvo interior para epitelios y ácaros del polvo?

Las muestras del polvo de interior se recogen utilizando una aspiración estándar dentro de un pequeño contenedor. Los ejemplos varían desde una pieza sencilla con un tejido filtrante de microfibras a dispositivos más sofisticados en los que una solución tampón puede añadirse directamente. Una vez diluidas, se pueden analizar las muestras para Der p 1, Der p 2, Der f 1, Fel d 1, Can f 1, Bla g 1 y Bla g 2, Mus m 1 y Rat n 1, utilizando el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzima (ELISA). La mayoría de los procedimientos de ELISA utilizan anticuerpos monoclonales y se crean unas curvas estándar en cada ensayo utilizando concentraciones conocidas del alérgeno que se está investigando. Los resultados se expresan en microgramos por mililitro y pueden convertirse en nanogramos o microgramos por gramo de polvo recogido si se conoce el peso original de polvo recogido.

36. Describa las características de flujo de las partículas aerotransportadas.

Dos objetos de masas diferentes, que caen desde una altura idéntica en el mismísimo momento, bajo la misma influencia de la gravedad alcanzarán el suelo al mismo tiempo solamente en el vacío. En realidad, el comportamiento aerodinámico y de sedimentación de las

partículas depende de su tamaño, densidad y forma, y de la viscosidad del aire circundante; las propiedades del flujo aéreo, y la interacción de otras partículas en la vecindad. La velocidad de sedimentación gravitacional es proporcional al cuadrado del diámetro aerodinámico de masa mediana (DAMM), que es una medida de equivalencia para una partícula de tamaño y forma desconocidos que produce la misma velocidad de sedimentación que una esfera de densidad unidad (1 g/cc). Por ejemplo, una partícula con un DAMM de 16 µm sedimentará cuatro veces más rápido que una partícula con un DAMM de 4 µm. La mayor parte de las partículas con DAMM mayor de 10 µm caerán al suelo bastante rápido.

PUNTOS CLAVE: DIFERENTES TIPOS DE CAPTADORES DE AIRE 

1. Captadores pasivos.
2. Captadores por impacto rotatorio.
3. Captadores volumétricos de tipo rasurado.

37. ¿Qué otros factores físicos pueden afectar a las características de aerotransporte de las partículas?

La difusión browniana, el impacto inercial, la interacción con gases transportadores, la aglutinación física, la aglutinación química y las cargas electroestáticas.

38. ¿Cómo se calcula la velocidad de sedimentación de las partículas esféricas puras?

$$V_S = gr^2(D_p - D_a)/18\ \mu$$

donde V_s: velocidad de sedimentación; g: aceleración debida a la gravedad (9,8 m/s^2); r: radio de la partícula; D_p: densidad de la partícula; D_a: densidad del aire ($1{,}3 \times 10^{-3}$ g/cm a 18 °C), y µ: viscosidad del aire ($1{,}8 \times 10^4$ g/s a 18 °C).

39. Enumere las funciones de la nariz.

- Calentamiento del aire.
- Filtro de partículas grandes.
- Olfacción.
- Resonancia.
- Habla.

40. ¿Cómo se evalúan las alergias a los aeroalérgenos?

El diagnóstico de la rinitis o el asma alérgicas se basa en la historia clínica y exploración física, pero la identificación de alergias específicas también viene facilitada por las pruebas alérgicas. Éstas pueden realizarse mediante pruebas cutáneas o pruebas sanguíneas, conocidas como pruebas de radioalergoabsorción (RAST), que es una forma de ELISA para la IgE. Las pruebas cutáneas se realizan mediante métodos epicutáneos (pruebas cutáneas en prick) o intradérmicas (ID). El coste de las pruebas cutáneas y de las pruebas en RAST es similar.

41. Enumere las ventajas de las pruebas cutáneas frente al RAST.

1. Resultados más rápidos.
2. Medición directa de las respuestas alérgicas *in vivo.*
3. Se puede probar un rango amplio de alérgenos.

42. Enumere las desventajas de las pruebas cutáneas frente al RAST.

1. Los pacientes deben evitar determinados medicamentos:
   - Betabloqueantes.
   - Antihistamínicos.
2. Son más traumáticas (especialmente para los pacientes pediátricos).
3. No se pueden realizar si el paciente tiene enfermedad o problemas alérgicos y no alérgicos de la piel.

43. ¿Qué hongos se observan habitualmente en los ambientes de interior?

Los hongos de interior más frecuentes se originan en el exterior. La concentración exterior de los hongos habituales varía dependiendo de la temperatura y la humedad. Con frecuencia, hay emisiones de esporas de hongos dispersadas, como es el caso de las basidiosporas tras un aguacero. En la tabla 3-3 se listan los hongos habituales y sus patrones de crecimiento.

44. ¿Qué medios se pueden emplear para el crecimiento de hongos en cultivo?

La mayoría de los hongos crecen de forma preferente en diversos tipos de medios, que varían en pH, nutrientes y capacidad de inducir la esporulación. Los medios habituales incluyen el agar dextrosa de Sabouraud, el agar dextrosa patata, el agar maicena, el agar inhibidor de hongos, el agar caseína para la diferenciación de los actinomicetos aerobios, el agar V-8 para las ascosporas, el agar extracto de malta y el agar agua.

45. ¿Cuáles son algunos de los efectos de las partículas fúngicas en la salud humana?

Las esporas fúngicas pueden producir alergias. Los síntomas pueden afectar la vía aérea superior y los ojos produciendo rinitis y conjuntivitis alérgica, respectivamente, o pueden afectar las vías aéreas inferiores, produciendo asma. Además de los trastornos alérgicos, se ha observado que las esporas de hongos producen micotoxinas, sugiriéndose, aunque no se ha demostrado, que son dañinas para el cuerpo humano si se inhalan.

46. ¿Pueden los aeroalérgenos causar otro tipo de enfermedades no alérgicas?

Sí. Los ejemplos incluyen los siguientes:

- En la década de 1970, se halló que *Legionella pneumophila* se asociaba con una enfermedad de tipo neumonía que afectó a personas que asistían a una convención en Filadelfia.
- Otra enfermedad causada por *Legionella anisa* es la fiebre de Pontiac, que se caracteriza por escalofríos, fiebre y mialgia, y se encontró en trabajadores en un edificio sanitario.
- Desde hace tiempo, se sabe que *Aspergillus fumigatus* produce una aspergilosis broncopulmonar aguda, que afecta a las vías sinopulmonares de los humanos produciendo inflamación y una enfermedad de tipo asmático.

47. ¿Qué ocurre con el género *Stachybotrys*?

Más recientemente, se ha asociado el género *Stachybotrys* con la hemorragia pulmonar del lactante, aunque ningún estudio ha demostrado claramente una relación de causa-efecto entre ambos. Se cree que los tricotecenos, una micotoxina generada por el *Stachybotrys chartarum*, es responsable de la enfermedad por su capacidad de producir inflamación y alterar la concentración de surfactante en animales. El *Stachybotrys* es un habitante habitual de los ambientes de interior húmedos, y el aislamiento de *Stachybotrys* en los edificios no implica necesariamente un riesgo sanitario.

TABLA 3-3. • HONGOS COMUNES Y SUS CARACTERÍSTICAS DE CRECIMIENTO

Nombre de la espora	Clase	Crecimiento en	Esporas	Efectos sobre la salud
Alternaria	Hongo imperfecto	Plantas	Forma de pera, 12-50 µm	Alergias
Aspergillus	Hongo imperfecto	Suelo, heno, grano, frutas	Largas, conidias columnares	Alergias, ABPA, sinusitis, alveolitis por hipersensibilidad
Cephalosporium	Hongo imperfecto	Suelo, polvo	Las conidias miden 1-4 µm	Alergias, neumonitis por hipersensibilidad
Chaetomium	Ascomicetos	Suelo, papel, paja	Las ascosporas tienen 5 µm de diámetro	Alergias
Cladosporium (Hormodendrum)	Hongo imperfecto	Plantas, productos de madera en descomposición	Las esporas tienen 3-7 µm de diámetro	Alergias
Curvularia	Hongo imperfecto	Suelo, plantas	Las conidias tienen 3-5 células, son marrones y septadas	Alergias
Drechslera				
Epicoccum	Hongo imperfecto	Suelo, vegetales, plantas	Las conidias son globosas y oscuras	Alergias
Fusarium	Hongo imperfecto	Plantas, vegetales	Las microconidias tienen 5-6 µm	Alergias (verano, otoño)
Helminthosporium	Hongo imperfecto	Plantas con grano de cereal	En forma de guisante, 15-23 por 5-7 µm	Alergias
Mucor	Zigomicetos	Suelo, desperdicios de animales	Las esporas son elípticas de 5 por 10 µm	Alergias
Penicillium	Hongo imperfecto	Suelo, fruta, queso, pan	Las esporas tienen 2,6-3,2 µm de diámetro	Alergias
Phoma	Hongo imperfecto	Papel, plantas	Las esporas son elípticas de 5 por 7 µm	Alergias
Pullularia	Hongo imperfecto	Suelo, vegetación en descomposición	1 por 3 µm, elípticas	Alergias
Rhizopus	Zigomicetos	Pan, carnes, vegetales	Elípticas 9 a 12 por 8 µm	Alergias
Spondylocladium	Hongo imperfecto	Madera en descomposición, plantas	En forma de huso, ambarinas; contienen 3 células	Alergias
Stemphyllium	Hongo imperfecto	Papel húmedo, lonas, telas de algodón	Esporas grandes, 25-40 por 16-20 µm	Alergias
Trichoderma	Hongo imperfecto	Madera en descomposición, algodón, lana	Oblongas a esféricas, 1-3 µm de diámetro	Alergias

48. ¿Cuáles son los nombres de algunos hongos productores de micotoxinas?

Los hongos productores de micotoxinas incluyen *Fusarium*, *Aspergillus*, *Cephalosporium*, *Cladosporium*, *Penicillium*, *Stachybotrys* y el género *Trichoderma.*

49. ¿Se han establecido estándares de exposición para los aeroalérgenos?

En la actualidad, no hay consenso acerca de las concentraciones de esporas de hongos en el aire que pueden resultar peligrosas para la salud humana. Al contrario que para los hongos, se han documentado concentraciones de alérgenos de interior, como los ácaros del polvo, los epitelios de animales y cucarachas que pueden causar efectos adversos sobre la salud, y los resultados se han reproducido. Los niveles de exposición a los alérgenos de interior se han expresado en forma de riesgos relativos. Se han definido riesgos alto, medio y bajo para sensibilización y exacerbaciones con ácaros del polvo, perro, gato y cucaracha (tabla 3-4). Los niveles de exposición para la alergia a hongos no se han determinado.

TABLA 3-4. • RIESGO DE SENSIBILIZACIÓN Y EXACERBACIÓN DE LAS ALERGIAS

Alérgeno	Riesgo bajo	Riesgo medio	Riesgo elevado
	Sensibilización (µg/g de polvo)		
Alérgeno de ácaros del polvo	< 0,5	2-10	> 10
Gato	< 0,5 o > 20	8-20	1-8
Perro	< 0,5 o > 20	8-20	1-8
Cucaracha (Bla g 1)	< 0,6	1-8	> 8
	Exacerbación (µg/g de polvo)		
Alérgeno de ácaros del polvo	< 0,5	2-10	> 10
Gato	< 0,5	1-8	8-20
Perro	< 0,5	1-8	8-20
Cucaracha (Bla g 1)	< 0,6	1-8	> 8

50. ¿Qué es el síndrome del edificio enfermo?

El síndrome del edificio enfermo se refiere a una enfermedad relacionada con los edificios y materiales de construcción cuando dicha enfermedad afecta a un grupo de personas que trabaja en el mismo ambiente. En la mayoría de los casos del síndrome del edificio enfermo, los síntomas son vagos y difíciles de cuantificar. No hay una etiología obvia y los síntomas pueden variar de persona a persona. Los síntomas frecuentes descritos en el síndrome del edificio enfermo incluyen cefalea, irritación de la piel y de las membranas mucosas, síntomas de tipo asmático, mareo, astenia, dificultad para concentrarse y mialgias. En la mayoría de los casos, no se pueden detectar anomalías bioquímicas, ni fisiológicas. Ningún estudio controlado de distribución aleatoria ha demostrado ninguna relación entre estos síntomas y la exposición con cualquier componente de una estructura o con cualquier agente biológico en la estructura. En muchos casos, la histeria colectiva puede ser realmente un factor significativo en el síndrome del edificio enfermo.

Chang CC, Ruhl RA, Halpern GM, Gershwin ME: The sick building syndrome. I: Definition and epidemiologic considerations. J Asthma 30(4):285-295, 1993.

Ruhl RA, Chang CC, Halpern GM, et al: The sick building syndrome. II: Assessment and regulation of indoor air quality. J Asthma 30(4):297-308, 1993.

51. ¿Qué es la neumonitis por hipersensibilidad?

La neumonitis por hipersensibilidad es un grupo de trastornos que se manifiesta con la misma constelación de síntomas, incluyendo escalofríos, tos, fiebre y disnea. Los ejemplos de neumonitis por hipersensibilidad incluyen el pulmón del granjero, la enfermedad del criador de palomas y la enfermedad del cultivador de champiñones. Otros aeroalérgenos conocidos asociados con la neumonitis por hipersensibilidad incluyen *Actinomycetes* termófilos, *Micropolyspora faenia*, y algunos virus.

52. ¿Qué es el *Stachybotrys*?

El *Stachybotrys chartarum* es un hongo de crecimiento moderadamente rápido que alcanza su madurez en 7 días. Prefiere los medios con contenido elevado en celulosa. Por lo general, el *Stachybotrys* forma colonias oscuras debido a sus conidióforos muy pigmentados, que tienen una forma oval y una dimensión próxima a las 4,5 a 9 µm. El *Stachybotrys* ha alcanzado un estado de interés especial debido a la observación de la ocurrencia de hemorragia y hemosiderosis pulmonares en lactantes con exposición temporal próxima al *Stachybotrys*. No se ha demostrado una relación causal. Se sabe que el *Stachybotrys* produce diversas micotoxinas, y se ha postulado que el hongo puede afectar a los humanos a través de la ingestión, la inhalación o la vía percutánea.

53. ¿Son los aeroalérgenos responsables del asma profesional?

El asma profesional puede ser el resultado de alergias mediadas por la IgE o puede estar inducida por irritantes. El asma profesional mediada por IgE puede ser el resultado del desarrollo de IgE frente a alérgenos de peso molecular elevado o agentes químicos de peso molecular bajo que se adhieren a proteínas respiratorias de peso molecular elevado. El asma profesional mediada por IgE ocurre en trabajadores de laboratorio expuestos a proteínas animales, en trabajadores de la industria alimentaria expuestos a proteínas de cereales o a alérgenos de insectos, y en granjeros o trabajadores al aire libre expuestos a pólenes y esporas de hongos.

54. ¿Es la alergia o la anafilaxia por látex una alergia aerotransportada?

La alergia al látex tuvo su apogeo en la década de 1990, cuando se percibió un aumento súbito del número de casos de alergia al látex y anafilaxia por látex. Los síntomas habituales de la alergia al látex incluyen rinitis, habones, síntomas oculares, sibilancias o anafilaxia. Posteriormente, se descubrió que la alergia al látex era debida a una alergia a los alérgenos del látex natural con un peso molecular entre 10 y 67 kd. Los alérgenos del látex reaccionan cruzadamente con una serie de alérgenos alimentarios. La alergia al látex ocurre cuando los alérgenos del látex se aerotransportan, llevados frecuentemente en el polvo de los guantes como el almidón.

Jaeger D, Kleinhans D, Czuppon AB, Baur X: Latex-specific proteins causing immediate-type cutaneous, nasal, bronchial, and systemic reactions. J Aller Clin Immunol 89:759-768, 1992.

55. ¿Cómo se puede evitar la exposición a los aeroalérgenos?

La evitación de los desencadenantes alérgicos es una de las modalidades principales de tratamiento para las alergias y el asma. Mientras que la evitación de las alergias al polen es difícil de conseguir debido a la naturaleza ubicua de los granos de polen del exterior, hay una serie de medidas que uno puede realizar con respecto a la exposición a los alérgenos de interior. Mantener a las mascotas fuera de casa y lavarlas regularmente disminuirá la concentración de alérgeno de aquellas dentro del domicilio, aunque el epitelio del gato tiende a ser ubicuo y difícil de eliminar. Se puede tardar hasta 6 meses en eliminar el epitelio del gato tras la retirada del animal.

56. Enumere las medidas para la evitación de los ácaros del polvo.

Las medidas que ayudan a evitar los ácaros del polvo incluyen el lavado de la ropa de cama una vez cada 2 semanas en agua caliente, mantener la humedad relativa del interior por debajo del 50%, utilizar fundas específicas contra ácaros, eliminar los animales de pelo, reducir al mínimo el mobiliario tapizado y las moquetas, utilizar filtros de alta eficacia para partículas aéreas (High-Efficiency Particulate Air, HEPA) y el aspirado semanal. Si la persona está rehabilitando la casa, puede ayudar instalar suelos de madera o linóleo en vez de alfombras y utilizar persianas en vez de cortinas.

PUNTOS CLAVE: MEDIDAS DE EVITACIÓN EN LA ALERGIA POR ÁCAROS DEL POLVO



1. Lavado frecuente de la ropa de cama a 55 °C.
2. Uso de filtro HEPA.
3. Uso de fundas de colchón y almohada.
4. Aspiración frecuente y uso de aspiradores equipados con filtros HEPA.
5. Instalación de suelos de madera en vez de moquetas.
6. Eliminación de animales disecados y de otros elementos que acumulen polvo.

57. ¿Cómo se pueden evitar las esporas de hongos?

La evitación de las esporas de hongos se puede conseguir asegurándose de que no haya filtraciones de agua y manteniendo una humedad relativa baja en el interior del domicilio, como en el caso de la evitación de los ácaros.

58. ¿Cómo funcionan los filtros HEPA?

Los filtros de alta eficiencia para partículas aéreas (HEPA) fueron desarrollados por primera vez en la década de 1940 por la United States Atomic Energy Commission. Su propósito inicial era filtrar materia particulada radiactiva potencialmente peligrosa. Tras la Segunda Guerra Mundial, esta tecnología se desclasificó y ahora los filtros HEPA se utilizan en limpiadores de aire y en aspiradores para la eliminación de los alérgenos de interior.

59. ¿Qué efectividad tiene los filtros HEPA?

Los filtros HEPA deben ajustarse a una normativa estricta para ser capaces de filtrar al menos el 99,97% de todas las partículas con un tamaño mayor de 0,3 μm. Además, también hay estándares sobre flujo aéreo para el funcionamiento de los filtros HEPA en función del tamaño y el área que el filtro debe cubrir. Las pruebas de los filtros HEPA ya instalados las pueden realizar los Brookhaven National Laboratories. La fórmula utilizada para calcular la eficiencia es como sigue:

$$\text{Eficiencia de eliminación (\%): } [(C_u - C_d)/C_u] \times 100$$

donde C_u: concentración de aerosol corriente arriba, y C_d: concentración de aerosol corriente abajo. Más recientemente, se han desarrollado otros dispositivos que eliminan los aeroalérgenos del aire interior, incluyendo los filtros iónicos que atraen las partículas de polvo sobre la base de su carga negativa.

Filtros HEPA: http://tis.eh.doe.gov/hepa/std3020.pdf

60. ¿Cuáles son algunos de los otros métodos para reducir la exposición a los alérgenos de interior?

Para los pacientes alérgicos a los animales, la evitación retirando al animal del domicilio es la mejor manera de prevenir los síntomas alérgicos. Sin embargo, muchas personas están emocionalmente vinculadas a sus mascotas y no las abandonarán. De hecho, muchos pacientes negarán que el animal convive en el domicilio, aunque se puedan detectar concentraciones elevadas del alérgeno en aquel. De forma ocasional, el lavado frecuente del animal puede ayudar a disminuir la carga de exposición al alérgeno. La exposición a los alérgenos de cucaracha puede reducirse mediante una serie de pasos para mejorar la higiene en el hogar, vaciando las basuras de forma periódica y no dejando comida alrededor. Estas estrategias son especialmente importantes en vecindarios muy poblados. El alérgeno de cucaracha es más frecuente en los ambientes urbanos.

61. ¿Se puede conseguir que los aeroalérgenos sean no alergénicos?

Hay muchos agentes químicos disponibles comercialmente que proclaman ser capaces de degradar los alérgenos y convertirlos en no alergénicos, pero no hay evidencia de que ninguna de estas sustancias sea efectiva para reducir la exposición individual a un alérgeno, tampoco de que ninguno de estos compuestos sea capaz de reducir los síntomas clínicos de la alergia y el asma en los pacientes susceptibles.

62. ¿Qué es lo que nos depara el futuro con respecto al análisis del aire interior?

Tan sólo recientemente, el análisis del aire interior se ha convertido en un campo de gran interés. Está en su fase inicial de evolución, y ha habido poca normalización o reglamentación. La mayoría de los casos iniciales en los que se obtenía un análisis del aire interior ha sido en contextos de litigio. Estos casos han implicado demandas de inquilinos frente a los propietarios, habitualmente por síntomas muy vagos. Aunque es muy difícil establecer una relación de causa-efecto para la mayoría de los casos, desgraciadamente los juicios se han hecho sobre la base de una mala ciencia. Sin embargo, cuando los problemas sanitarios no han estado contaminados por el litigio, el análisis del aire interior puede ser útil en el tratamiento de pacientes con verdaderas alergias mediadas por IgE, puesto que proporcionan al facultativo, así como al propietario de la vivienda y al arrendatario, información que puede ser beneficiosa para retirar los agentes alergénicos de los individuos susceptibles.

63. Explique la hipótesis higiénica.

De acuerdo con la hipótesis higiénica, la exposición precoz a las infecciones y agentes microbianos puede proteger frente al desarrollo de enfermedades alérgicas o el asma. Se cree que el mecanismo es debido al cambio paradigmático en el desarrollo del sistema inmunitario desde una estirpe de linfocitos T cooperadores predominantemente Th1 hacia una estirpe de linfocitos T cooperadores Th2. De forma sencilla, los linfocitos Th1 cooperadores están más implicados en la protección frente a infecciones, mientras que los linfocitos Th2 cooperadores están centrados en las enfermedades alérgicas mediadas por la IgE. En las sociedades avanzadas, las comodidades como el agua corriente, los productos de limpieza, los sistemas de alcantarillado, los desinfectantes, las vacunas, los antibióticos y otras ventajas protegen frente a las infecciones y evitan su diseminación. Se cree que a medida que la carga del sistema inmunitario en la protección frente a la infección se reduce, hay una desviación en la diferenciación de las células hacia una estirpe distinta, propiamente los linfocitos Th2, lo que aumenta la incidencia de las alergias y los trastornos asociados. Aunque éste puede ser, de hecho, el patrón de evolución del sistema inmunitario, no significa que la exposición a más agentes infecciosos sea, realmente, una cosa buena. Más bien, la información adquirida

a partir del conocimiento de cómo se desarrolla el sistema inmunitario podría aportar nuevas ideas en el tratamiento de las alergias y el asma.

Apter A: Early exposure to allergen: Is this the cat's meow, or are we barking up the wrong tree? J Aller Clin Immunol 111:938-946, 2003.

PÁGINA WEB



Asthma and Allergy Foundation of America: www.aafa.org

BIBLIOGRAFÍA

1. Apter A: Early exposure to allergen: Is this the cat's meow, or are we barking up the wrong tree? J Allergy Clin Immunol 111:938–946, 2003.
2. Arbes SJ Jr, Sever M, Archer J, et al: Abatement of cockroach allergen (Bla g 1) in low-income, urban housing: A randomized controlled trial. J Allergy Clin Immunol 112:339–345, 2003.
3. Arlein L, Platts-Mills TAE: The biology of dust mites and the remediation of mite allergens in allergic disease. J Allergy Clin Immunol 107:S406–S413, 1999.
4. Berstein J: Allergic rhinitis and asthma: The role of allergen avoidance. J Respir Dis 11:572–80, 2002.
5. Burge HA: An update on pollen and fungal spore aerobiology. J Allergy Clin Immunol 110:544–552, 2001.
6. Chang CC, Ruhl RA, Halpern GM, Gershwin ME: The sick building syndrome. I: Definition and epidemiologic considerations. J Asthma 30(4):285–295, 1993.
7. Custovic A, Simpson B, Simpson A, et al: Current mite, cat, and dog allergen exposure, pet ownership, and sensitization to inhalant allergens in adults. J Allergy Clin Immunol 111:402–407, 2003.
8. Eggleston PA, Bush RK: Environmental allergen avoidance: An overview. J Allergy Clin Immunol 107: S403–S405, 1999.
9. HEPA filters: http://tis.eh.doe.gov/hepa/docs/std3020.pdf
10. Jaeger D, Kleinhans D, Czuppon AB, Baur X: Latex-specific proteins causing immediate-type cutaneous, nasal, bronchial, and systemic reactions. J Allergy Clin Immunol 89:759–768, 1992.
11. Kang B: Study on cockroach antigen as a probable causative agent in bronchial asthma. J Allergy Clin Immunol 58:357, 1976.
12. Remes S, Castro-Rodriguez J, Holberg C: Dog exposure in infancy decreases the subsequent risk of frequent wheeze but not of atopy. J Allergy Clin Immunol 108:509–515, 1998.
13. Ruhl RA, Chang CC, Halpern GM, et al: The sick building syndrome. II: Assessment and regulation of indoor air quality. J Asthma 30(4):297–308, 1993.
14. Solomon W, Platts-Mills TAE. Aerobiology and inhalant allergens. In Middleton E Jr, Ellis EF, Yunginger JW, et al (eds) Allergy: Principles and Practice, 5th ed. St Louis, Mosby, 1998, pp 367–403.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA DE LA ENFERMEDAD ALÉRGICA

Calvin So, M.D.

1. ¿Cuándo se introdujeron las pruebas alérgicas cutáneas?

Blackley introdujo las pruebas cutáneas como herramienta diagnóstica de la alergia en 1865. Posteriormente, Mantoux las modificó y, más adelante, también lo hicieron Lewis y Grant.

2. ¿Cuáles son las claves de la historia clínica que sugieren rinitis alérgica o asma?

Los síntomas nasales y oculares predominan en los pacientes con rinitis alérgica. El prurito nasal, la rinorrea clara, la congestión nasal y los estornudos sugieren una rinitis alérgica. Los síntomas oculares pueden incluir prurito ocular y lagrimeo. Un patrón estacional de los síntomas sugiere una rinitis alérgica. Los árboles tienden a polinizar en la primavera, las gramíneas al final de la primavera y comienzo del verano y las malezas al final del verano y en el otoño. Una historia de desencadenantes concretos como la alergia al gato también sugiere enfermedad alérgica. Así mismo, los pacientes con enfermedad alérgica pueden quejarse de astenia y tener puntuaciones disminuidas en los cuestionarios de calidad de vida en comparación con las personas no alérgicas.

3. ¿Qué características de la exploración ocular son importantes en los pacientes alérgicos?

Los pacientes con enfermedad alérgica pueden tener conjuntivitis bilateral. El oscurecimiento infraorbitario, conocido como «ojeras del alérgico», puede encontrarse en la exploración. Se piensa que son debidas a la acumulación de sangre venosa en relación con la congestión nasal crónica.

4. ¿Qué características de la exploración nasal y nasofaríngea son importantes en el paciente alérgico?

Algunos pacientes tienen una escotadura nasal transversa que puede indicar un frotamiento nasal repetido, también conocido como «saludo del alérgico», por una rinitis crónica. La mucosa nasal alérgica típica es pálida azulada y cenagosa. La mucosa nasal también puede estar eritematosa y congestiva. Otras características incluyen puentes de moco entre las superficies opuestas de la mucosa nasal. Las secreciones nasales pueden ser claras y acuosas o mucoides, blanquecinas o amarillentas en pacientes con rinitis crónica. El «empedrado», que es una apariencia granular de la orofaringe, puede ser indicativo del goteo retronasal.

5. ¿Qué otras estructuras nasales observadas en la exploración física producen síntomas de rinitis?

A la hora de evaluar a un paciente con enfermedad alérgica, también se debe explorar la cavidad nasal en busca de una desviación del tabique y de pólipos nasales, que pueden predisponer al paciente a una rinitis perenne. Los pólipos nasales se localizan en la pared lateral de la

lateral de la cavidad nasal y se originan de las cavidades sinusales. Los pólipos nasales son estructuras redondas, brillantes, blancas y semitraslúcidas que parecen tener una estructura gelatinosa; son crecimientos inflamatorios que se originan en la mucosa de los senos paranasales. También se debe explorar a los pacientes en busca de tumores nasales, que pueden causar congestión nasal y predisponer a una sinusitis. Las perforaciones del tabique nasal pueden producir la sensación de obstrucción nasal.

6. ¿Qué herramientas son importantes para explorar al paciente alérgico?

Con un otoscopio de mano o con un espéculo nasal con luz frontal se puede visualizar el tercio anterior de las fosas nasales; pueden pasar desapercibidos los pólipos nasales, la desviación del tabique o las masas. Algunos pacientes se benefician de la fibroscopia nasal para evaluar las aperturas sinusales, el resto de la cavidad nasal y, en ocasiones, las cuerdas vocales por una posible disfunción. La espirometría es útil para detectar aquellos pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva concomitante. La rinometría acústica y la rinomanometría se utilizan frecuentemente en contextos de investigación. Las herramientas habituales para las pruebas cutáneas se muestran en la figura 4-1.

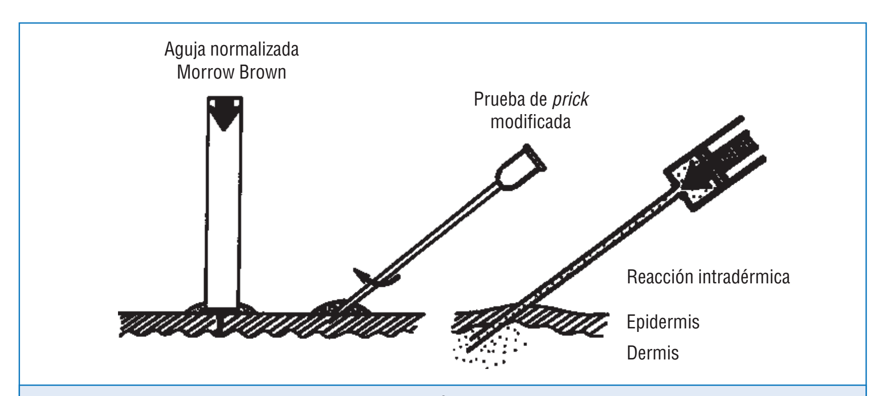


Figura 4-1. Instrumental habitual para las pruebas cutáneas. (Tomado de Demoly P, Piette V, Bousquet J: In vivo methods for study of allergy. En Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW, et al [eds]: Middleton's Allergy: Principles and Practice, vol. 1, 6th ed. St. Louis, Mosby, 2003, Fig. 38-1, p 632.)

7. Describa las pruebas de escarificación. ¿Cuáles son sus limitaciones?

La prueba de escarificación consiste en la introducción del alérgeno dentro de la piel mediante una abrasión lineal sin sangrado. No se utiliza habitualmente en la práctica alergológica debido al daño, su escasa reproducibilidad y la posibilidad de desfiguración cutánea en comparación con las pruebas cutáneas en *prick*.

8. ¿Qué precauciones deben tenerse en cuenta cuando se realizan las pruebas cutáneas en *prick*?

Se debe colocar un control negativo con solución salina o glicerina y un control positivo con histamina. Un paciente con dermografismo puede reaccionar con el control negativo, causando así un resultado positivo falso. De forma alternativa, un paciente alérgico puede no reaccionar con el control positivo de histamina, lo que sugeriría la posibilidad de unas pruebas negativas falsas con el alérgeno.

9. ¿Cuáles son los errores habituales cometidos cuando se realizan las pruebas cutáneas en *prick*?

La penetración insuficiente en la piel puede conllevar una reacción negativa falsa. Los *pricks* deben colocarse con una separación de, al menos, 2 cm uno del otro para evitar su interferencia. El sangrado por la prueba puede inducir una reacción positiva falsa. El arrastre del alérgeno al sacarlo del vial o durante la propia prueba también podría inducir una reacción positiva falsa por una contaminación.

10. ¿Qué porcentaje de la población general tiene pruebas cutáneas positivas?

Un estudio mostró que el 34% de las personas de más de 2 años de edad tenían una o más reacciones positivas con un grupo de alérgenos habituales. De los pacientes sin antecedentes familiares ni personales de rinitis o asma, el 29% tuvo al menos una reacción cutánea positiva. De los pacientes con antecedentes familiares de asma o rinitis, pero sin tales antecedentes personales, el 46% tuvo al menos una reacción positiva con las pruebas cutáneas.

Adinff AD, Rosloniec DM, McCall LL, et al: Immediate skin test reactivity to Food and Drug Administration-approved standardized extracts. J Allergy Clin Immunol 86:766-74, 1990.

11. ¿Qué porcentaje de pacientes con síntomas de rinitis, eccema o asma tiene una prueba cutánea positiva?

Cerca del 80-90% de los pacientes con asma, rinitis o eccema tiene pruebas cutáneas positivas.

12. ¿Qué proporción de pacientes con reacciones con histamina escasas tienen reacciones cutáneas negativas frente a alérgenos concretos?

De los pacientes que reaccionan solamente a la mayor concentración de histamina, algo más de la mitad tienen pruebas cutáneas negativas con todos los alérgenos probados.

13. ¿Qué proporción de pacientes con reacciones alérgicas a picaduras de insectos y látex tienen pruebas cutáneas negativas con los alérgenos concretos?

De los pacientes que reaccionaban a la menor concentración de histamina, cerca del 10% tenían pruebas cutáneas negativas a todos los alérgenos.

14. ¿Tienen los niños mayor probabilidad de tener reacciones cutáneas positivas que los adultos?

Cerca del 20% de los niños sometidos a pruebas cutáneas tuvo al menos una prueba cutánea positiva con un grupo de cinco alérgenos o un grupo mixto. Sin embargo, la reactividad cutánea a la histamina puede ser mínima en niños con edades entre 9-19 años en comparación con los grupos de mayor edad, pero los niños tienen la mayor concentración de IgE total en comparación con los grupos de mayor edad. Los lactantes en los que se probó la codeína y la histamina por prueba cutánea tuvieron algunas reacciones al mes de vida y unas reacciones cutáneas muy pequeñas hasta la edad de 6 meses.

15. ¿A qué edad presenta uno la mayor probabilidad de tener reacciones cutáneas positivas?

Los pacientes en la primera mitad de la tercera década presentan la mayor probabilidad de tener pruebas cutáneas positivas; el 52% de los pacientes de 20 a 30 años de edad tuvo una reacción positiva con las pruebas cutáneas. En los pacientes con asma, los que tenían menos de 30 años tendían a tener más pruebas cutáneas positivas que aquellos que tenían más de 30 años.

16. ¿Disminuye la probabilidad de una prueba cutánea positiva con la edad?
Los pacientes mayores tienen menos pruebas cutáneas positivas. Sólo el 16% de los pacientes mayores de 75 años tienen una prueba cutánea positiva.

17. ¿Existe alguna diferencia en los resultados de las pruebas cutáneas en relación con la zona corporal?
La parte superior de la espalda es menos reactiva que la parte media, que a su vez es menos reactiva que la parte inferior. El antebrazo es menos reactivo que la espalda. El tamaño de la pápula puede ser hasta un 27% menor y el tamaño del eritema puede disminuir hasta un 14%. Una estimación es que el 2,7% de las pruebas cutáneas positivas en la espalda podrían ser negativas en el antebrazo.

18. ¿Tiene la dominancia algún efecto sobre los resultados de las pruebas cutáneas?
Los pacientes diestros con antecedentes familiares de ser diestros tienen mayores tamaños de reacción en el antebrazo izquierdo, y los pacientes zurdos o ambidiestros tienen mayores tamaños de reacción en el antebrazo derecho.

19. ¿Cómo afecta el momento del día en las pruebas cutáneas?
Existe una variación diurna mínima sobre las pruebas cutáneas; por lo tanto, el momento del día no debería afectar de forma significativa a los resultados.

20. ¿Existe algún efecto estacional sobre las pruebas cutáneas?
Los pacientes con alergia al polen pueden ser más sensibles a las pruebas cutáneas tras las estaciones polínicas y pueden tener una sensibilidad disminuida hasta la siguiente estación polínica.

21. ¿Cómo afecta el sexo a las pruebas cutáneas?
No existen diferencias significativas con respecto a la sensibilidad de las pruebas cutáneas entre hombres y mujeres.

22. ¿Afecta el ciclo menstrual a los resultados de las pruebas cutáneas?
Puede haber un aumento en las reacciones a la histamina durante los días de ovulación y el aumento en la secreción de estrógenos del ciclo menstrual.

23. ¿Cuál es la duración ideal de retirada de los antihistamínicos antes de las pruebas cutáneas?
Se debe retirar la doxepina hasta 1 semana antes de realizar las pruebas cutáneas. En general, los pacientes recuperaban la reactividad cutánea 2 días después de interrumpir la fexofenadina, 3 días después de interrumpir la clorfeniramina, y 5 días después de interrumpir la hidroxizina.

24. ¿Qué extractos estandarizados han sido aprobados por la Food and Drug Administration?
Dermatophagoides pteronyssinus, D. farinae, gato, ambrosía y diversas gramíneas.

25. ¿Cuáles son las potencias relativas de los extractos no estandarizados?
La mayoría de los extractos de polen no estandarizados son bastante potentes, mientras que los extractos de epitelio de perro y la mayoría de los extractos de hongos tienen una potencia débil. Los extractos de cucaracha y hongos pueden ser más inestables debido a su contenido en proteasa.

26. ¿Cuál es la edad mínima para realizar pruebas cutáneas?

Los niños menores de 1 año de edad podrían no ser capaces de montar una reacción cutánea positiva. Algunos niños con rinitis alérgica estacional pueden no presentar una reacción positiva hasta que han estado expuestos durante dos estaciones.

27. ¿Qué debería registrarse en los formularios de resultados de pruebas cutáneas para una interpretación fácil entre los alergólogos?

- Concentración del extracto utilizado.
- Si las pruebas realizadas fueron en *prick* o intradérmicas.
- Si se realizó en *prick*, qué dispositivo de prueba se utilizó.
- Localización anatómica de las pruebas.
- Tamaño de las reacciones positivas y negativas.
- Una leyenda del sistema de graduación utilizado para interpretar los resultados de las pruebas cutáneas.

28. ¿Cuáles son los diversos sistemas de graduación que se pueden utilizar para interpretar los resultados de las pruebas cutáneas?

- El sistema de 0 a 4+ basado en el tamaño del eritema y en el de la pápula, así como la presencia de seudópodos.
- El método preferido puede ser la medición del área o los diámetros de la pápula y el eritema.

29. ¿Cuál es la concentración estandarizada de histamina utilizada en las pruebas cutáneas?

Como control positivo, se puede utilizar una concentración de histamina de 10 mg/ml para las pruebas cutáneas en *prick*.

30. ¿Existe alguna diferencia según el dispositivo de administración a la hora de determinar los valores positivos de las pruebas cutáneas en *prick*?

Los distintos dispositivos imparten diferentes grados de traumatismo en la piel probada. Un mayor traumatismo en la piel puede originar una mayor reactividad de ésta frente al dispositivo utilizado y no necesariamente frente al alérgeno. La punción con Quintest, el *prick* con la aguja de viruela, el *prick* con Duo Tip y la punción con Lancet producen una pápula positiva significativa a partir de los 3 mm. Sin embargo, el *prick* y *twist* de DermaPIK, el DuoTip *twist*, la aguja bifurcada de *prick* y punción, y la punción con MultiTest pueden requerir una pápula > 3 mm para ser significativamente positivas.

31. ¿Cuál es la diferencia en la concentración de alérgeno entre las pruebas cutáneas en *prick* y las pruebas intradérmicas?

Las pruebas intradérmicas utilizan una concentración que es 1.000 veces inferior a la utilizada en la prueba de *prick* con dos umbrales equivalentes. Las concentraciones mayores de 1:1.000 en las pruebas intradérmicas pueden aumentar la sensibilidad pero no son, necesariamente, clínicamente relevantes.

32. Enumere las ventajas de las pruebas cutáneas en *prick* frente a las pruebas intradérmicas.

- Menor incomodidad.
- Menor riesgo de reacciones sistémicas.
- Más rápidas de realizar.
- Se pueden realizar más pruebas en un mismo tiempo.

- Extractos más estables debido al contenido en glicerina.
- Las pruebas positivas se pueden correlacionar mejor con los síntomas.
- Los resultados se interpretan mejor.
- Menor coste.

33. Enumere las ventajas de las pruebas intradérmicas frente a las pruebas cutáneas en *prick*.

- Mayor reproducibilidad de los resultados de las pruebas.
- Mayor sensibilidad, especialmente útiles en las pruebas para alergia a veneno y fármacos.

34. Exponga la utilidad de las pruebas intradérmicas positivas en los pacientes con pruebas cutáneas en *prick* negativas con el mismo alérgeno.

Un estudio que empleó la gramínea timotea concluía que las pruebas intradérmicas positivas en pacientes con pruebas cutáneas en *prick* negativas no indicaban síntomas clínicamente significativos con la provocación con planta timotea o la exposición natural. Un segundo estudio llegó a la misma conclusión con respecto a la alergia al gato.

Nelson HS, Oppenheimer JJ, Buchmeier A, et al: An assessment of the role of intradermal skin testing in the diagnosis of clinically relevant allergy to Timothy grass. J Allergy Clin Immunol 97:1193-1201, 1996.

Wood RA, Phipatanakul W, Hamilton RG, et al: A comparison of skin prick tests, intradermal skin tests and RASTs in the diagnosis of cat allergy. J Allergy Clin Immunol 103:773-779, 1999.

35. ¿Qué es una reacción retardada con las pruebas cutáneas?

Una reacción retardada es un aumento de la pápula y del eritema que continúa después de alcanzar el máximo en la reacción inmediata, debido a la liberación de los contenidos mastocitarios. En las pruebas cutáneas, el control de histamina alcanza habitualmente el máximo a los 8 minutos y las pruebas cutáneas con alérgeno habitualmente a los 15 minutos. Sin embargo, una reacción de eritema e induración puede continuar en el lugar de aplicación de la prueba cutánea con alérgeno, llegando al máximo a las 4-6 horas.

36. ¿Es posible predecir clínicamente qué pacientes tendrán reacciones retardadas?

Habitualmente, solamente los pacientes que han tenido una reacción inmediata con un tamaño mínimo umbral tendrán una reacción retardada relacionada con la IgE.

37. ¿Previenen los medicamentos las reacciones retardadas?

Los antihistamínicos no previenen las reacciones retardadas. Los glucocorticoides y la inmunoterapia pueden disminuir la magnitud de la reacción retardada.

38. Exponga el perfil de seguridad de las pruebas cutáneas.

Un estudio realizado en la clínica Mayo encontró una incidencia de 33 reacciones sistémicas no mortales por cada 100.000 pruebas cutáneas en *prick*/punción. Se han notificado algunas muertes con las pruebas cutáneas, la mayoría con alérgenos potentes como el suero de caballo y casi invariablemente con pruebas intradérmicas.

Valyaseui MA, Maddox DE, Li JTC: Systemic reactions to allergy skin tests. Ann Allergy 83:132-136, 1999.

39. Explique el fenómeno de la «alergia localizada».

Algunos pacientes pueden tener pruebas cutáneas negativas y pruebas en RAST negativas en presencia de una historia clínicamente sospechosa de rinitis alérgica. Tales pacientes pueden

tener anticuerpos IgE sólo en las secreciones nasales, sin aumento de las concentraciones de IgE sistémica. Estos anticuerpos pueden producir síntomas, se pueden realizar pruebas de RAST en las secreciones nasales y los síntomas pueden mejorar con el tratamiento anti-IgE.

40. ¿Qué pacientes pueden desarrollar reacciones retardadas no mediadas por la IgE?

La mayoría de tales reacciones ocurren tras las pruebas intradérmicas en pacientes que han tenido pruebas cutáneas positivas. Una hipótesis es que representan una reacción retardada debida a una hipersensibilidad de tipo retardado, que puede ser responsable de los síntomas de rinitis alérgica.

41. ¿Por qué no se utiliza la IgE total en la evaluación sistemática de la enfermedad alérgica?

La IgE total también puede estar elevada en pacientes no atópicos y, por lo tanto, no es necesariamente útil para ayudar a identificar a los pacientes atópicos. Por el contrario, las concentraciones de IgE específica de alérgeno son útiles para ayudar a identificar a los pacientes atópicos.

42. ¿Cómo funciona una prueba de RAST de primera generación?

El suero se incuba con el alergoabsorbente, que en un RAST de primera generación es un disco de papel de celulosa al que se pega el alérgeno. Los anticuerpos del suero (tanto IgE como no IgE) se unen a los antígenos del alergoabsorbente. Tras el primer lavado con tampón, los anticuerpos anti-IgE humana marcados con ^{125}I se unen a la IgE en solución. El segundo lavado con tampón elimina los anticuerpos anti-IgE libres. Los complejos anti-IgE marcada/IgE unidos se cuantifican mediante un contador de radiación gamma. La cantidad de radiación es una proporción directa de la cantidad de IgE unida al antígeno original.

43. Resuma las mejoras en el ensayo de RAST de segunda generación.

- Uso de esponjas de celulosa (en vez de discos) que ayudan a aumentar la capacidad de unión y reducen la unión inespecífica.
- Mejores anticuerpos anti-IgE monoclonales y policlonales que aumentan la especificidad y disminuyen la sensibilidad.
- La mayor automatización aumenta la precisión y la reproducibilidad de los resultados de la prueba.
- Los reactivos no radiactivos son más fáciles de usar y de almacenar.
- La mejor calibración utilizando una curva de referencia puede cuantificar la IgE específica de alérgeno.

44. ¿Qué factores pueden intervenir en la diferencia entre distintos ensayos comerciales de IgE específica de alérgeno?

- La diferencia en la composición de la mezcla de proteínas.
- La diferencia en la inmunogenicidad entre los distintos preparados.
- Área y estación en la que los alérgenos se recogen.
- Pureza del alérgeno tras su extracción.
- Cantidad de contaminantes cruzados en la muestra.
- Estabilidad del alérgeno.
- Distintos anticuerpos IgE utilizados como referencia.

Por lo tanto, los distintos fabricantes pueden producir resultados distintos debido a que podrían utilizarse diferentes poblaciones de moléculas de IgE.

45. Explique la conversión entre unidades de anticuerpo IgE específico de alérgeno y cantidad de proteína IgE.

Cada unidad internacional (kU/l) es lo mismo que una unidad de anticuerpo IgE específico de alérgeno o la concentración equivalente de 2,4 µg/l de proteína de IgE.

46. ¿Cuáles son los valores de corte para la precisión diagnóstica óptima del RAST y las pruebas cutáneas?

Un valor de 11,7 kU/l con el sistema CAP de Pharmacia y un tamaño de pápula de, aproximadamente, 6 mm de diámetro parecen tener la mayor precisión.

47. ¿Qué se evalúa con las pruebas cutáneas que no puede ser evaluado con el RAST?

- La capacidad de liberación de los mastocitos.
- La reactividad a la histamina.
- La afinidad de unión de la IgE.

48. Resuma las sensibilidades relativas entre las pruebas cutáneas y las pruebas de RAST.

Las pruebas cutáneas en *prick*, así como las de RAST, son menos sensibles que las pruebas intradérmicas. Sin embargo, la prueba de RAST es menos sensible que las pruebas cutáneas en *prick*.

49. ¿Cómo se comparan las pruebas de IgE específicas de alérgeno con otras pruebas para aeroalérgenos?

Las pruebas de IgE específica de alérgeno se han comparado con las pruebas cutáneas. Se ha hallado que las pruebas de RAST modificado son equivalentes a las pruebas cutáneas en *prick* y mejores que las pruebas intradérmicas a la hora de predecir la reactividad clínica al epitelio del gato. También se halló que las pruebas de IgE específica de alérgeno tenían una sensibilidad del 69%, una especificidad del 100% y un valor predictivo positivo del 100%, con un valor predictivo negativo del 73%, en comparación con la prueba de inhalación de alérgeno de gato. Se halló una correlación entre la concentración de IgE específica de ácaros del polvo y la concentración de alérgeno de ácaro del polvo en la ropa de cama del paciente. Hubo una probabilidad del 77% de una exposición elevada a alérgeno de ácaro del polvo cuando la concentración de IgE específica de alérgeno de ácaro del polvo fue > 2 kUa/l. En general, las pruebas de IgE específica de alérgeno son comparables a las pruebas cutáneas en *prick*.

Wood RA, Phipatanakul W, Hamilton RG, et al: A comparison of skin prick tests, intradermal skin tests and RASTs in the diagnosis of cat allergy. J Allergy Clin Immunol 102:773-779, 1999.

50. ¿Cuál es la relación entre las pruebas en RAST, las pruebas cutáneas y las provocaciones nasales graduadas?

Los síntomas de la provocación nasal pueden correlacionarse con las pruebas cutáneas en *prick* pero no con las pruebas en RAST. Este hallazgo podría ser debido, en parte, a la liberación de histamina y la capacidad de liberación de los basófilos, que no se evalúan con las pruebas en RAST.

51. Resuma la relación entre las pruebas cutáneas y la provocación bronquial graduada.

La correlación entre las pruebas cutáneas y la provocación bronquial graduada es escasa. Este hallazgo podría explicarse por la hiperreactividad bronquial inespecífica.

52. ¿Cuál es el valor de probar un grupo de alimentos en pruebas cutáneas para la alergia a alimentos?

Se desaconseja probar un grupo de alimentos debido al valor predictivo positivo bajo de las pruebas cutáneas por sí solas.

53. ¿Cuál es el valor predictivo negativo para una alergia a alimentos mediada por IgE de las pruebas cutáneas con los alérgenos alimentarios habituales?

El valor predictivo negativo es superior al 95%.

54. ¿Cuál es el valor predictivo positivo para la alergia alimentaria mediada por IgE de las pruebas cutáneas con alérgenos alimentarios habituales?

El valor predictivo positivo es inferior al 50%. Una prueba cutánea positiva por sí sola puede indicar la presencia de anticuerpos IgE frente al alimento dado pero no diagnostica, necesariamente, la alergia alimentaria. Sin embargo, los antecedentes de síntomas anafilácticos con un único alérgeno alimentario y una prueba cutánea positiva con dicho alérgeno puede considerarse diagnóstica.

55. Exponga el papel de las pruebas cutáneas intradérmicas en la alergia alimentaria.

Las pruebas cutáneas intradérmicas no se recomiendan en la alergia alimentaria debido a su mayor tasa de positivos falsos que las pruebas cutáneas en *prick*, así como a la mayor tasa de reacciones adversas. Las pruebas cutáneas en *prick*, así como las pruebas de IgE específica de alérgeno, pueden utilizarse como pruebas preliminares, utilizándose las provocaciones con alimento a doble ciego como una segunda batería de pruebas.

56. ¿Qué es una prueba *prick-prick*?

La prueba *prick-prick* es una prueba cutánea en *prick* en la cual se pincha primero el alimento en fresco y después la piel del paciente. Este método introduce las proteínas del alimento en fresco que no están disponibles en el extracto comercial. Un *prick* a partir del alimento en fresco también puede pincharse en un paciente sin el antecedente pertinente como control. También se pueden utilizar las especias después de que se haya triturado el material hasta hacerlo polvo y solubilizarlo con diluyente.

57. Resuma las limitaciones de las pruebas cutáneas en la alergia a alimentos.

- Algunas proteínas del alimento pueden no estar presentes en los extractos preparados comercialmente debido a los métodos de extracción y almacenamiento.
- La piel tratada con glucocorticoides tópicos puede proporcionar pápulas más pequeñas que lo que serían de otro modo.
- Las pruebas en *prick-prick* pueden ser necesarias en pacientes con pruebas cutáneas en *prick* negativas y un índice elevado de sospecha de alergia alimentaria.

58. ¿Cuál es el valor de utilizar el RAST específico de alérgeno en la evaluación de la alergia alimentaria?

Un uso de las pruebas de RAST específico de alérgeno es un sustituto en pacientes que no pueden ser sometidos a las pruebas cutáneas. Sin embargo, proporciona un valor predictivo negativo relativamente alto y una menor especificidad. Además, algunos expertos han recomendado seguir las concentraciones cuantitativas de la IgE para determinar qué pacientes podrían tener una prueba de provocación negativa posterior con el alimento.

59. ¿Cómo se comparan las pruebas de IgE específica de alérgeno con otras pruebas de alergia para la alergia a alimentos?

Un estudio investigó la correlación entre las concentraciones de anticuerpos IgE específicos de alérgeno frente a la leche de vaca, el huevo, el cacahuete, el trigo, la soja y el pescado con la prueba de referencia de provocación con el alimento controlada con placebo y a doble ciego. Los autores concluyeron que, utilizando los resultados positivos de la prueba de RAST modificada, podían predecir con un 95% de certeza una prueba de provocación con alimento positiva. Un estudio retrospectivo posterior confirmó que la utilización de concentraciones de anticuerpos específicos de alérgeno puede ayudar a identificar a más del 95% de los niños con alergia alimentaria al huevo, la leche de vaca, el cacahuete y el pescado. Tomados en conjunto, estos estudios sugieren que las pruebas específicas de alérgeno pueden ser tan efectivas como las provocaciones con el alimento a doble ciego y controladas con placebo en la identificación de ciertas alergias alimentarias.

Sampson HA, Ho DG: Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. J Allergy Clin Immunol 100:444-451, 1997.

Sampson HA: Utility of food-specific IgE concentrations in predicting food allergy. J Allergy Clin Immunol 107:891-896, 2001.

60. ¿Cuál es el tamaño de la pápula de una prueba cutánea positiva en las pruebas de alergia alimentaria?

Por lo general, una prueba cutánea positiva es 3 mm mayor en diámetro que el diámetro del control negativo. Sin embargo, en niños menores de 3 años puede ser necesario un umbral menor, con un diámetro de pápula de 8 mm, debido a la menor reactividad mastocitaria o a los niveles inferiores de sensibilización.

61. ¿Qué técnicas experimentales se utilizan en la evaluación de las alergias alimentarias?

- Liberación de histamina por los basófilos.
- Ensayo de mastocitos intestinales.
- Prueba de estimulación linfocitaria.

62. ¿Cuál es la prueba de referencia en el diagnóstico de la alergia alimentaria?

La prueba de referencia para el diagnóstico de la alergia alimentaria es la prueba de provocación con el alimento a doble ciego y controlada por placebo.

63. ¿Qué es una provocación abierta con alimento?

Una provocación abierta con alimento es, simplemente, la observación en un contexto clínico de un paciente que ingiere el alimento sospechado de producir las reacciones sistémicas o específicas de órgano de dicho paciente.

64. ¿Cuál es el valor de una prueba de provocación abierta con alimento en la evaluación de las alergias alimentarias?

La provocación abierta con alimento es útil cuando el índice de sospecha clínica de una reacción con un alimento concreto es bajo. Por ejemplo, un paciente con pruebas cutáneas positivas pero con consumo previo sin problemas puede ser candidato a una prueba abierta con alimento.

65. ¿Qué es una provocación con alimento a simple ciego?

La provocación con alimento a simple ciego es la administración por el personal de un placebo o del alimento sospechado de producir la reacción en un paciente que desconoce el con-

tenido de lo que ingiere. El alimento se da al paciente en dosis progresivamente crecientes a lo largo de 1 a 2 horas, y se observa al paciente durante las 2 a 4 horas siguientes, dependiendo de los síntomas.

66. Exponga el valor de una prueba de provocación con alimento a simple ciego en la evaluación de las alergias alimentarias.
La provocación con alimento a simple ciego es útil cuando las actitudes del paciente pueden afectar al resultado de la provocación con alimento. Consume menos tiempo que una provocación con alimento a doble ciego y controlada con placebo, pero el enmascaramiento único evita que el paciente sepa si está consumiendo el placebo o el alimento sospechado.

67. ¿Qué es una provocación con alimento a doble ciego y controlada con placebo?
En una provocación con alimento a doble ciego y controlada con placebo, ni el médico, ni el personal clínico, ni el paciente saben si se está administrando el alimento sospechado o el placebo. El placebo y el alimento sospechado pueden darse en el mismo día, en sesiones por la mañana o por la tarde, o en días distintos.

PUNTOS CLAVE: PRUEBAS DIAGNÓSTICAS UTILIZADAS PARA EVALUAR LA ENFERMEDAD ALÉRGICA



1. Pruebas cutáneas en *prick.*
2. Pruebas intradérmicas.
3. Pruebas de IgE sérica específica de alérgeno (RAST/RAST modificado).
4. Provocación pulmonar alergénica graduada.
5. Liberación de histamina leucocitaria.
6. Provocación enmascarada con alimento/alérgeno.

68. ¿Cuál es el valor de una provocación con alimento a doble ciego y controlada con placebo en la evaluación de las alergias alimentarias?
La provocación con alimento a doble ciego y controlada con placebo se puede utilizar cuando la provocación a simple ciego ha producido resultados no concluyentes o en situaciones complejas en las que se requiere una mayor precisión diagnóstica para evaluar los síntomas y signos atribuidos a la ingestión de un alimento dado.

69. Enumere las contraindicaciones de las provocaciones orales con alimento.
- Antecedentes de anafilaxia.
- Compromiso de la vía aérea relacionado con el alimento.

70. Enumere los alérgenos de interior importantes y sus fuentes.
Véase la tabla 4-1.

71. ¿Cómo se puede utilizar el laboratorio clínico para evaluar los alérgenos del ambiente domiciliario?
Un paciente puede obtener muestras del polvo de su domicilio mediante un dispositivo de recogida de polvo colocado en un aspirador. Las áreas evaluadas pueden incluir los conduc-

TABLA 4-1.• ALÉRGENOS DE INTERIOR IMPORTANTES

Alérgeno	Tamaño	Género	Fuente
Der f 1	25 kd	*Dermatophagoides pteronyssinus*	Partículas fecales de ácaros
Der p 1	25 kd	*Dermatophagoides farinae*	Partículas fecales de ácaros
Fel d 1	35 kd	*Felis domesticus*	Excreción de la glándula sudorípara del gato
Can f 1	25 kd	*Canis familiaris*	Excreción de la glándula sudorípara del perro
Bla g 1		*Blatella germanica*	Cucaracha alemana
MUP	19 kd	*Mus musculus*	Excreción urinaria del ratón

tos de aire, el suelo, la ropa de cama o el mobiliario. Se puede evaluar entonces el polvo mediante la solubilización de las proteínas alergénicas en una solución tampón e identificándolas mediante inmunoensayos de anticuerpos monoclonales. El resultado puede dar un informe de las cantidades de alérgeno por gramo de polvo.

72. ¿Cómo puede ayudar el laboratorio clínico en la evaluación de las alergias a hongos en los pacientes?

Se puede evaluar el aire de un ambiente y mandar la muestra para cuantificación. Se evalúan esporas viables y no viables mediante morfología para determinar las especies de hongos, incluyendo *Alternaria, Cladiosporium, Aspergillus* y *Penicillum*. Los hongos viables se ponen en placas de cultivo para crecimiento. De 1 a 2 días más tarde, se evalúan las placas con respecto al número y género de hongo que ha crecido. Si un domicilio tiene más de 25.000 colonias por gramo de polvo está en el percentil 75 de los domicilios evaluados de forma aleatoria en Estados Unidos. En este punto, los pacientes alérgicos pueden considerar diversos pasos para librarse de los hongos de sus domicilios.

73. ¿Es la concentración de alérgeno fúngico un indicador de la prevalencia de hongos en un ambiente?

Se pueden utilizar los inmunoensayos para identificar los alérgenos fúngicos como Alt a 1 del género *Alternaria*. Sin embargo, la expresión de alérgenos en los hongos difiere en función del ambiente en el que crecen. Por lo tanto, los hongos de interior pueden expresar ciertos alérgenos en un grado distinto que el mismo hongo que crezca en circunstancias distintas. Como resultado, la medición de las concentraciones de alérgenos fúngicos podría no ser un buen indicador de la prevalencia real de hongos en un ambiente dado.

74. ¿Qué alérgenos deberían probarse en la rinitis alérgica estacional?

Malezas, árboles y gramíneas.

75. ¿Qué alérgenos deberían probarse en la rinitis alérgica perenne?

Ácaros del polvo, hongos y epitelios de animales o mascotas.

76. ¿En qué situaciones es preferible una prueba de inmunoensayo a las pruebas cutáneas?

- Dermatitis atópica.
- Dermografismo.

- Incapacidad para interrumpir los antihistamínicos.
- Riesgo aumentado de anafilaxia durante las pruebas cutáneas.
- Falta de cumplimiento con las pruebas cutáneas.

77. ¿Existe algún tipo de prueba de provocación pulmonar disponible para la evaluación de la enfermedad alérgica?

Existen dos pruebas de provocación pulmonar para la evaluación de la enfermedad pulmonar alérgica: 1) provocación graduada con el alérgeno, y 2) prueba de provocación utilizando un agente irritante general como la histamina o la metacolina. La provocación graduada se administra aumentando progresivamente la cantidad de alérgeno inhalado hasta que exista evidencia de enfermedad obstructiva mediante la exploración física o la espirometría. Las provocaciones con metacolina o histamina pueden utilizarse con una sensibilidad elevada en la evaluación de un paciente con asma; la metacolina tiene menos efectos colaterales sistémicos que la histamina y, por lo general, se prefiere. Aunque puede que tales pacientes no tengan necesariamente alergia, se puede evaluar la reactividad de las vías aéreas mediante este abordaje.

78. ¿Se puede utilizar el recuento de eosinófilos sanguíneos en las pruebas de detección selectiva de la alergia?

No. La eosinofilia tiene una sensibilidad baja como prueba de detección selectiva en el diagnóstico alérgico.

79. ¿Qué pruebas diagnósticas están disponibles para la evaluación de una alergia a fármacos?

La evaluación de las alergias a fármacos en pacientes puede ser difícil. Antes de utilizar las pruebas diagnósticas, uno debe estar seguro de que la reacción es verdaderamente debida a un acontecimiento mediado por la IgE. Esto puede ser difícil puesto que muchas reacciones están causadas por mecanismos no alérgicos. El fármaco prototípico que se ha estudiado bien para una verdadera alergia a fármacos es la penicilina. Están disponibles pruebas cutáneas y pruebas de IgE específica del alérgeno para la penicilina pero, por lo general, no existen para otros fármacos.

80. ¿Cuáles son los determinantes antigénicos mayores y menores de la penicilina y su importancia en las pruebas cutáneas?

El determinante antigénico mayor de la penicilina es el producto de degradación peniciloíl (fig. 4-2). Los determinantes antigénicos menores de la penicilina son el peniciloato y el peniloato. Las pruebas cutáneas con solamente el peniciloíl, que está disponible comercialmente como Pre-Pen, y la penicilina G puede pasar por alto hasta un 10-20% de los pacientes con una reacción a la penicilina mediada por la IgE.

81. ¿Cuáles son las contraindicaciones para las pruebas alérgicas para penicilina o para alergia a fármacos?

Los pacientes que han tenido una enfermedad del suero o una reacción de Stevens-Johnson con la penicilina no deberían realizarse pruebas cutáneas, ni utilizar penicilina en el futuro.

82. ¿Cómo pueden ayudar los estudios de ensayos competitivos de IgE en la elección de los extractos para la inmunoterapia con veneno?

Los insectos véspidos, que incluyen los insectos *Vespula* y avispón «cara blanca» y *Vespula maculifrons*, reaccionan de forma cruzada con el veneno de la avispa *Polistes*. Algunos

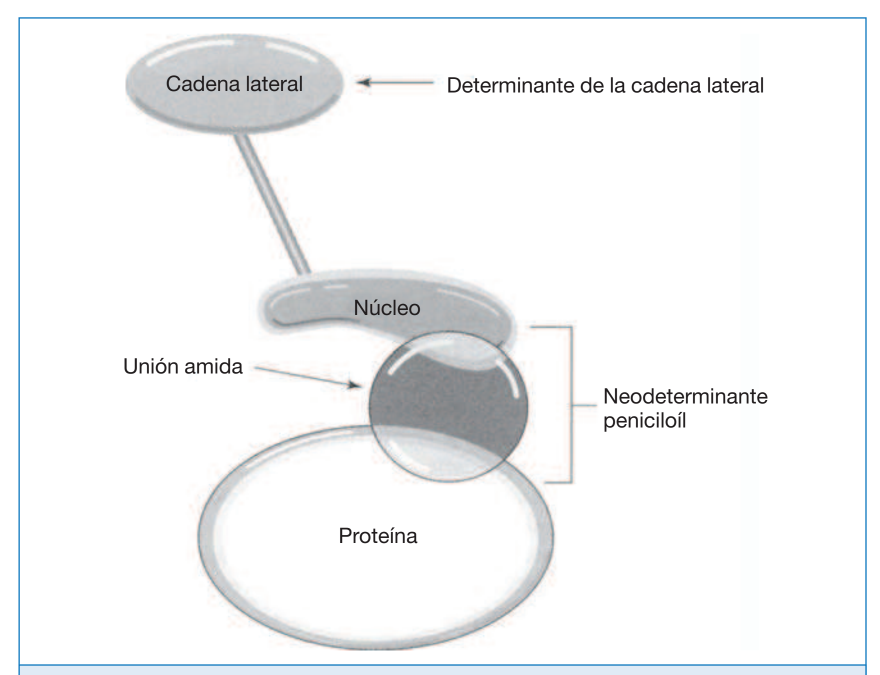


Figura 4-2. El epítopo principal de dominancia inmunológica peniciloíl contiene constituyentes del núcleo bicíclico, la unión amida y la proteína transportadora adyacente. (Tomado de Adkinson NF Jr: Drug allergy. En Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW, et al [eds]: Middleton's Allergy: Principles and Practice, vol. 2, 6th ed. St. Louis, Mosby, 2003, Fig. 92-5, p 1683.)

alergólogos administran inmunoterapia con todos los alérgenos que producen pruebas cutáneas positivas. Se puede utilizar una prueba de RAST inhibición competitivo para hallar los anticuerpos IgE que reaccionan de forma cruzada con los véspidos y *Polistes*. Si el veneno de vespula reacciona de forma cruzada con el veneno de la avispa *Polistes*, el paciente podría necesitar solamente el veneno de vespula o el veneno de una mezcla de véspidos para la inmunoterapia en vez de también el veneno de la avispa *Polistes*.

83. ¿Cómo puede ayudar el seguimiento de la IgG para determinar la duración de la inmunoterapia con veneno?

En la alergia por veneno de himenópteros, las concentraciones de IgG específica pueden utilizarse para ayudar a determinar la posibilidad de la remisión de los síntomas con la inmunoterapia. Un estudio evaluó a 109 pacientes con antecedentes de síntomas alérgicos sistémicos por picadura de insecto y pruebas intradérmicas positivas con himenópteros. Dos años después, de los pacientes con una IgG antihimenópteros mayor de 3 µg/ml, el 1,6% tuvo síntomas sistémicos y de los pacientes con menos de 3 µg/ml, el 16% tuvo síntomas sistémicos. El estudio sugiere que aquellos pacientes con mayores cantidades de IgG específica frente a himenópteros podrían tener un riesgo menor de reacciones alérgicas sistémicas subsiguientes con picaduras que aquellos otros pacientes con cantidades de IgG específica frente a himenópteros menores.

Golden DBK, Lawrence ID, Hamilton RG, et al: Clinical correlation of the venom-specific IgG antibody level during maintenance venom immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 90:386-393, 1992.

84. ¿Cuál es la prueba de referencia para el diagnóstico de la dermatitis alérgica de contacto?

Las pruebas de parche son la prueba de referencia para el diagnóstico de la dermatitis alérgica de contacto. Esta prueba implica la adhesión de una cámara que contiene el alérgeno sospechado a la piel y evaluar el área de piel para una reacción alérgica.

85. Enumere las contraindicaciones de las pruebas de parche.

- Pacientes inmunodeprimidos.
- Pacientes con dermatitis descontrolada.
- Uso de glucocorticoides tópicos sobre la piel que se va a probar.
- Realizar pruebas con una sustancia desconocida.

86. ¿Qué pruebas de laboratorio son útiles para evaluar a un paciente con urticaria?

La anamnesis y la exploración física se utilizan para realizar el diagnóstico de urticaria y evaluar las causas no alérgicas de la urticaria. Se obtienen concentraciones de la hormona estimulante del tiroides (TSH) y de anticuerpos antitiroideos para evaluar el hipotiroidismo. Se realiza un recuento leucocitario con recuento diferencial para evaluar las anomalías hematopoyéticas. Las serologías para hepatitis B y C pueden ser útiles para evaluar una hepatitis vírica crónica. Si el diagnóstico es incierto, puede ser necesaria una biopsia cutánea para evaluar una vasculitis. Por último, el suero del paciente puede reintroducirse en él mismo mediante pruebas cutáneas en busca de una reacción de pápula y eritema para evaluar una urticaria idiopática crónica relacionada con un proceso autoinmunitario.

87. ¿Qué pruebas diagnósticas de la exploración física son útiles para evaluar a un paciente con urticaria?

Se puede utilizar una prueba de rascado con un depresor lingual o la uña del dedo para inducir un dermografismo. Las pruebas del cubito de hielo pueden utilizarse para evaluar una urticaria inducida por frío. La prueba de aplicación de un tubo caliente puede utilizarse para evaluar la urticaria local por calor. Se puede colocar una venda con un peso de 2 a 7 kg sujetada del antebrazo o del hombro durante 10-15 minutos para evaluar la urticaria inducida por presión.

88. ¿Qué es la triptasa?

La triptasa es una proteína serina esterasa de cuatro unidades que se degrada en cuatro monómeros inactivos cuando se disocia de la heparina. La proteína es importante porque se libera durante la anafilaxia de los mastocitos activados junto con la histamina y otros mediadores de la anafilaxia. Al contrario que la histamina, se puede medir en un contexto clínico.

89. ¿Cuál es la diferencia entre las triptasas alfa y beta?

La triptasa alfa es un marcador útil del número de mastocitos. Sin embargo, la triptasa beta es un marcador de la cantidad de activación de los mastocitos. La concentración de triptasa alfa puede obtenerse sustrayendo la concentración de triptasa beta de la concentración de triptasa total.

90. ¿Cómo se mide la triptasa en el suero?

En el laboratorio, las triptasas alfa y beta son convertidas, inicialmente, en enzimas inactivas y, posteriormente, medidas de forma separada. Un ensayo monoclonal fija la prototriptasa alfa y la triptasa beta. Posteriormente, la triptasa beta se cuantifica mediante inmunoensayo no competitivo en fase sólida.

91. ¿Cuáles son las concentraciones normales de triptasa?

En una persona normal, las concentraciones de triptasa varían entre 1 y 10 ng/ml. Los pacientes que han tenido una anafilaxia reciente pueden tener concentraciones de triptasa beta superiores a 1 ng/ml debido a la activación mastocitaria. Las concentraciones basales de triptasa superiores a 20 ng/ml deberían sugerir una mastocitosis sistémica.

92. Explique la importancia de la semivida de la triptasa.

La semivida de la triptasa es de unas 2 horas. Es útil en autopsias para la evaluación de una posible muerte por anafilaxia con un máximo de triptasa beta post mórtem que exceda los 10 ng/ml. El momento ideal de la recogida de la triptasa beta sérica es entre 30 minutos y 4 horas después del episodio de anafilaxia. La histamina también se libera en la anafilaxia pero tiene una semivida corta y es más difícil de medir que la triptasa.

93. ¿Qué es un ensayo de liberación de histamina de los basófilos?

En un ensayo de liberación de histamina, se obtienen leucocitos periféricos del paciente y se incuban en una solución con distintas concentraciones del alérgeno que se quiera evaluar. La liberación de la histamina de los leucocitos se mide a los 30 minutos y se cuantifica. El basófilo es una de las células principales implicadas en la liberación de histamina en una reacción alérgica. Las limitaciones de esta prueba son su coste y la necesidad de sangre fresca. Los resultados del ensayo de liberación de histamina de los basófilos se correlacionan con las pruebas cutáneas y los estudios de provocación bronquial.

94. ¿Cómo pueden ayudar las pruebas diagnósticas de laboratorio en el diagnóstico de la neumonitis por hipersensibilidad?

La neumonitis por hipersensibilidad es una enfermedad pulmonar inflamatoria que produce fiebre y escalofríos, malestar, tos y disnea horas después de una exposición elevada a determinados alérgenos orgánicos, como hongos y deyecciones de pájaros. En la mayoría de los pacientes con neumonitis por hipersensibilidad, se detecta evidencia de IgG dirigida contra el antígeno causal mediante una técnica de difusión doble. Hay una prueba positiva cuando se forma una única línea a partir de la precipitación del suero del paciente con el extracto antigénico conocido. Sin embargo, hasta la mitad de los pacientes asintomáticos con exposición a polvo orgánico pueden tener una prueba de difusión doble positiva.

95. ¿Qué antígenos se evalúan en un ensayo de difusión doble IgG para una neumonitis por hipersensibilidad?

Los antígenos incluyen los del suero de paloma, los *Actinomyces* termofílicos, *Aspergillus fumigatus* y deyecciones de periquitos y loros de las variedades Amazon, cockatiel y frente azul.

96. ¿Qué pruebas no se han estudiado bien y se desconoce su validez en la evaluación de la enfermedad alérgica?

Véase la tabla 4-2.

TABLA 4-2.• PRUEBAS NO DEMOSTRADAS PARA LA ENFERMEDAD ALÉRGICA

Prueba	Deficiencia
Prueba citotóxica	Resultados no reproducibles y sin correlación con la clínica alérgica
Procedimiento de provocación-neutralización	Resultados no reproducibles y sin correlación con la clínica alérgica
Diagnóstico electrodérmico	No evaluada para eficacia
Kinesiología aplicada	No evaluada para eficacia
Prueba del pulso «reagínico»	No válida como prueba alérgica
Análisis de tejidos corporales para agentes químicos exógenos	No válida como prueba alérgica

PÁGINA WEB



American Academy of Allergy, Asthma and Immunology: www.aaaai.org

BIBLIOGRAFÍA

1. Bernstein IL, Storms WW: Practice parameters for allergy diagnostic testing. Ann Allergy Asthma Immunol 75:543–615, 1995.
2. Kemp SF, Lockey RF: Diagnostic Testing of Allergic Disease. New York, Marcel Decker, 2000.
3. Leung DYM, Sampson HA, Geha RS, Szefler SJ: Pediatric Allergy: Principles and Practice. St. Louis, Mosby, 2003.
4. Li JT: Allergy testing. Am Fam Physician 66:621–624, 2002.
5. Lieberman PL, Blaiss MS: Atlas of Allergic Diseases. Philadelphia, Current Medicine, 2002.
6. Lieberman PL, Anderson JA: Allergic Disease Diagnosis and Treatment, 2nd ed. Totowa, NJ, Humana Press, 2000.
7. Middleton E, Reed CE, Ellis EF: Allergy Principles and Practice, 5th ed. St. Louis, Mosby, 1998.
8. Ownby DR: Skin tests in comparison to other diagnostic methods. Immunol Allergy Clin North Am 21:355–367, 2001.
9. Rich RR, Fleischer TA, Shearer WT: Clinical Immunology Principles and Practice, 2nd ed. London, Mosby International, 2001.
10. Rose NR, Hamilton RG, Detrick B: Manual of Clinical Laboratory Immunology, 6th ed. Washington, DC, ASM Press, 2002.
11. Shearer WT, Li JT (eds): Primer on Allergic and Immunologic Diseases. J Allergy Clin Immunol 111:S441–S774, 2003.

RINITIS ALÉRGICA

Gordon Garcia, M.D.

1. **Defina la rinitis.**
   Generalmente, la rinitis se define como una inflamación de las membranas mucosas de la nariz. El término incluye un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por uno o más de los siguientes síntomas: estornudos, rinorrea, congestión o picor nasal.

2. **Clasifique los tipos de rinitis.**
   - Rinitis alérgica: responsable de, aproximadamente, el 50% de todos los casos de rinitis crónica.
   - Síndromes idiopáticos no alérgicos: síndrome de rinitis no alérgica con eosinofilia, rinitis perenne no alérgica (vasomotora), síndromes colinérgicos (p. ej., rinitis gustativa, rinitis por aire frío).
   - Infecciosa: vírica, bacteriana.
   - Profesional: alérgica, no alérgica.
   - Endocrinológica: ciclo menstrual/embarazo, hipotiroidismo.
   - Inducida por fármacos: descongestivos tópicos (rinitis medicamentosa), agentes antihipertensivos, anticonceptivos orales, ácido acetilsalicílico o fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en rinosinusitis sensible al ácido acetilsalicílico, abuso de cocaína.
   - Otros: afecciones atróficas, reflujo gastroesofágico.

3. **¿Cuál es el diagnóstico diferencial de la rinitis?**
   - Enfermedades granulomatosas: sarcoidosis, granulomatosis de Wegener, granuloma de la línea media, rinoescleromatosis, policondritis recidivante.
   - Obstrucción anatómica o mecánica: desviación de tabique, poliposis nasal, hipertrofia de cornetes, tumores, cuerpos extraños, hipertrofia de adenoides, atresia de coanas.
   - Otros: discinesia ciliar, fuga de líquido cefalorraquídeo (LCR).

4. **Distinga entre rinitis alérgica intermitente y persistente.**
   Intermitente: los síntomas ocurren menos de 4 días/semana *o* durante menos de 4 semanas.
   Persistente: los síntomas ocurren al menos 4 días por semana *y* durante más de 4 semanas.

5. **¿Cuán frecuente es la rinitis alérgica?**
   La mayoría de los estudios estiman que la prevalencia acumulada de la rinitis alérgica en Estados Unidos es del 10 al 20%; sin embargo, un estudio documentaba que el 42% de los niños de 6 años tenía una rinitis alérgica diagnosticada por el médico.

6. **Describa la evolución de la rinitis alérgica.**
   La media de edad de comienzo es a los 10 años, comenzando el 80% de los casos antes de los 20 años. En la infancia, los niños están afectados con más frecuencia que las niñas; sin embargo, la prevalencia específica del sexo se iguala en el adulto. Una vez establecida, la enfermedad persiste, generalmente, durante muchos años.

7. Nombre los factores de riesgo para el desarrollo de rinitis alérgica.

- Antecedentes familiares de alergia.
- IgE > 100 UI/ml antes de los 6 años de edad.
- Mayor estado socioeconómico.
- Exposición a alérgenos domésticos, como animales y ácaros.
- Presencia de una prueba cutánea alérgica positiva.

8. Enumere las funciones fisiológicas de la nariz y resuma su anatomía básica.

- Proporciona un conducto para el flujo aéreo.
- Calienta, humidifica y filtra el aire. Cuando alcanza la laringe, el aire inspirado nasalmente está calentado a 35-37 °C y humidificado al 75-95% de saturación. Se filtran completamente las partículas aéreas de 10 μ o mayores.
- Defensa antimicrobiana. La inmunidad innata o natural incluye la presencia de lisozima y lactoferrina, proteínas antibacterianas. Las células fagocíticas penetran en la mucosa como respuesta a la invasión de un microorganismo ajeno. La inmunidad adquirida la proporciona la IgA secretora y, en menor medida, la IgG.
- Olfacción.

La anatomía básica de la nariz se resume en la figura 5-1.

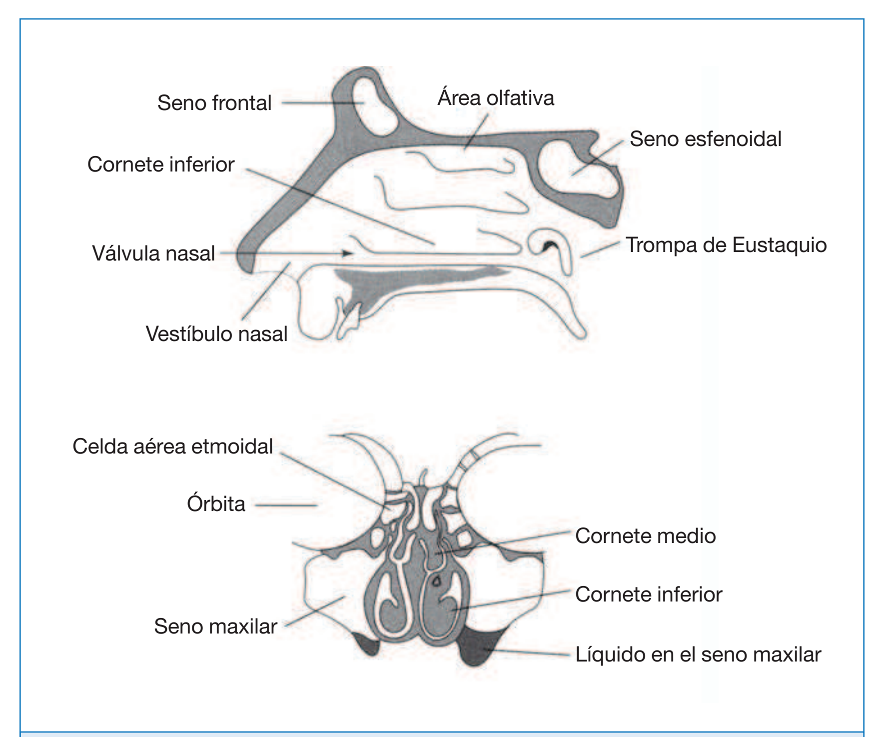


Figura 5-1. Anatomía de la cavidad nasal con una visión lateral (*superior*) y una sección transversal en el medio de la cavidad nasal (*inferior*). (De Eccles R: Anatomy and physiology of the nose and control of nasal airflow. En Adkinson NF Jr, et al. [eds]: Middleton´s Allergy: Principles and Practice, 6th ed. St. Louis, Mosby, 2003, Fig. 47-1, p 776.)

9. ¿Cuál es el ciclo nasal?

Aproximadamente, el 80% de las personas tiene una alteración cíclica, recíproca en lo que respecta al contenido de sangre de la vasculatura de los cornetes (fig. 5-2). El ciclo tiene una duración media de 1 a 4 horas y da lugar al aumento y la disminución recíprocos del calibre de la vía aérea nasal. Se cree que el sistema nervioso simpático alfaadrenérgico es parte integral de este proceso reduciendo la acumulación de sangre en los sinusoides venosos de la submucosa.

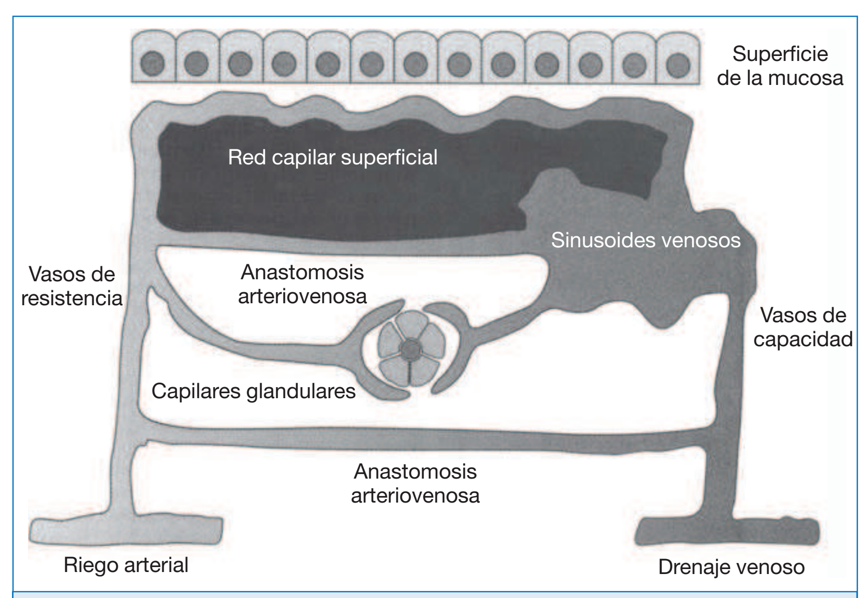


Figura 5-2. La vasculatura nasal, con vasos de resistencia y capacidad, así como distintas capas de anastomosis arteriovenosas. (De Howard PH: Allergic and nonallergic rhinitis. En Adkinson NF Jr et al [eds]: Middletons´s Allergy: Principles and Practice, 6th ed. St. Louis, Mosby, 2003, Fig. 76-3, p 1396.)

10. Enumere varios factores que afectan al tamaño del cornete.

- **Aumentan** el tamaño del cornete: la posición supina, el enfriamiento cutáneo, el aire frío y el estímulo sexual.
- **Disminuyen** el tamaño del cornete: el ejercicio, el calentamiento de la piel y el temor.

11. ¿Cuál es el método fisiológico primario para controlar las secreciones nasales?

Los nervios colinérgicos inervan las glándulas submucosas, los vasos arteriales y la sinusoides. El efecto primario del estímulo colinérgico es aumentar la secreción glandular.

12. Explique el papel del mastocito en la fisiopatología de la rinitis alérgica.

Los mastocitos del epitelio nasal están revestidos de IgE específica de alérgeno. El contacto con el alérgeno transportado por el aire entrecruza la IgE de la superficie produciendo la desgranulación de los mediadores preformados del mastocito, como la histamina. Los leucotrienos C_4, D_4 y E_4 y la prostaglandina D_2 se producen de nuevo y también se segregan. Éstos,

junto con otros mediadores diversos, dan lugar a los síntomas de la **fase inmediata** manifestados por estornudos, prurito, rinorrea y congestión.

Adicionalmente, algunos de estos mediadores, incluyendo las quimiocinas y citocinas, regulan al alza las moléculas de adhesión del endotelio vascular y atraen células inflamatorias, como eosinófilos, basófilos, neutrófilos y linfocitos T que migran a la mucosa, dando lugar a la respuesta de **fase tardía**, 4-8 horas después de la reacción inicial.

13. Resuma los efectos fisiológicos de la liberación de histamina en la nariz.

Síntoma	Mecanismo
Estornudo, prurito.	Estímulo directo del nervio sensitivo.
Rinorrea.	Estímulo directo y reflejo de la secreción de moco glandular.
Congestión.	Ingurgitación vascular y trasudación aumentada del plasma.

14. Explique el efecto cebador.

Al repetirse los estímulos nasales con alérgeno, disminuye la dosis de éste que se requiere para inducir síntomas. Se cree que este efecto se debe al aflujo de células inflamatorias a la mucosa nasal, dando lugar a respuestas repetidas de fase tardía.

15. Exponga la utilidad de la medición de la concentración total de IgE y de IgE específica de alérgeno en la valoración de la rinitis crónica.

En tanto que hay una asociación clara entre la concentración elevada de IgE sérica y la rinitis alérgica, ninguna línea divisoria puede diferenciar adecuadamente la persona alérgica de la no alérgica. Por el contrario, la determinación de la IgE específica de alérgeno mediante una prueba cutánea o técnica de laboratorio es una prueba definitiva para confirmar alergia en un paciente que sufre rinitis crónica.

De forma importante, los resultados de la prueba deben correlacionarse con la historia clínica. Las pruebas alérgicas positivas por sí solas no prueban una relación de causa-efecto. En estudios de adolescentes y alumnos de bachillerato, el 15-25% del grupo que no tenía síntomas tuvo al menos una prueba cutánea positiva. Las pruebas de laboratorio tienen una incidencia mayor de resultados negativos falsos en comparación con las pruebas cutáneas pero un número menor de positivos falsos.

16. Enumere los desencadenantes habituales de la rinitis alérgica estacional y perenne.

Estacional

- *Polen*: los árboles polinizan antes en la estación en la mayoría de las zonas del país, con el mes específico de comienzo determinado por el clima y el tipo de árbol. Las plantas polinizan habitualmente en la primavera tardía y al principio del verano, las malezas pueden polinizar desde la primavera hasta el otoño.
- *Hongos*: ciertas especies también se liberan al aire de una manera estacional. Los ejemplos comunes incluyen *Alternaria* y *Cladosporium.*

Perenne

- Los ácaros prevalecen en la mayor parte del país y viven en la ropa de cama, alfombras y muebles tapizados.
- Mascotas domésticas.
- Mohos perennes.
- Los pólenes pueden estar presentes perennemente en ciertas zonas del país (p. ej., el polen de gramíneas en Florida).

PUNTOS CLAVE: CRITERIOS DIAGNÓSTICOS EN LA RINITIS ALÉRGICA



1. Presencia de uno o más síntomas típicos (p. ej., estornudos, rinorrea, prurito nasal, congestión).
2. Patrón de síntomas estacionales o perennes persistentes.
3. Pruebas cutáneas o sanguíneas positivas para alérgenos específicos.
4. Resultados de las pruebas alérgicas correlacionados con la historia del paciente.

17. ¿Qué es la rinitis vasomotora? ¿Cómo se diferencia del síndrome de rinitis no alérgica con eosinofilia y de la rinitis alérgica?

La rinitis vasomotora, conocida también como rinitis no alérgica o idiopática, describe una afección perenne con congestión nasal y/o rinorrea como síntomas predominantes. Los desencadenantes típicos de los síntomas incluyen humos/olores, cambios de temperatura o de humedad, ingestión de alcohol, emociones y luz brillante.

Los pacientes con síndrome de rinitis no alérgica con eosinofilia y rinitis alérgica tienen eosinófilos elevados en la mucosa nasal, lo que no ocurre en la rinitis vasomotora. En contraste con los pacientes alérgicos, los pacientes con rinitis vasomotora y síndrome de rinitis no alérgica con eosinofilia tienen pruebas cutáneas negativas con alérgenos.

18. ¿Cómo puede valorarse la citología nasal? ¿Para qué sirve?

El material para tinción citológica puede obtenerse sonándose la nariz en un trozo de plástico, o con hisopo de algodón en la mucosa, o utilizando una cureta flexible de plástico (Rhino-Probe). La presencia de eosinófilos sugiere rinitis alérgica o síndrome de rinitis no alérgica con eosinofilia, respondiendo ambas bien al tratamiento con corticoides tópicos intranasales.

19. Dé ejemplos de algunas profesiones y alérgenos asociados con rinitis profesional mediada por IgE.

Profesión	**Alérgeno**
Panadero.	Harina.
Trabajador de laboratorio.	Animales.
Pintura con *spray*.	Isocianatos.
Trabajador de plásticos/resinas.	Anhídridos.
Maderero.	Cedro rojo del oeste.
Trabajador sanitario.	Látex.

20. Enumere algunos de los puntos principales que se deben revisar al obtener una historia de rinitis.

1. Síntomas:
   - ¿Qué? (estornudo, prurito o goteo; secreción clara frente a purulenta; congestión bilateral frente a unilateral; síntomas oculares asociados).
   - ¿Cuándo? (estacional, edad de comienzo).
   - ¿Dónde? (en el interior frente al aire libre, efecto de viajar fuera del área del hogar).
2. Factores desencadenantes o exacerbantes, incluyendo:
   - Alérgenos (animales, polen, polvo doméstico).

- Irritantes (humo, olores, gases).
- Otros (climatología, emoción, alimento/alcohol).

3. Exposiciones en el hogar y en el ambiente de trabajo.
4. Otros datos de historia clínica incluyendo medicaciones.
5. Respuesta a medicaciones actuales o anteriores.
6. Antecedentes personales o familiares de otras afecciones atópicas (asma, eccema, conjuntivitis).

21. ¿Qué valor tiene la exploración nasal para diferenciar la rinitis alérgica de otras causas de rinitis?

Ninguna característica de la exploración nasal se encuentra exclusivamente en pacientes alérgicos. Clásicamente, la mucosa está pálida y edematosa en los pacientes alérgicos; sin embargo, este cuadro también puede encontrarse en pacientes no alérgicos. Por el contrario, la mucosa puede aparecer hiperémica en ambos tipos de rinitis. El moco, cuando es aparente, típicamente es claro y delgado. La secreción mucopurulenta sugiere infección. Puede verse una arruga nasal externa transversa en el punto donde el cartílago del tabique nasal se une con el hueso. Este hallazgo es el resultado de frotarse crónicamente la nariz hacia arriba (denominado el «saludo del alérgico») durante la infancia. Quizá la función más importante de la exploración es buscar causas estructurales de obstrucción, como desviación del tabique, pólipos, tumores o cornetes hipertróficos.

22. ¿Qué son los pólipos nasales?

Los pólipos nasales son estructuras lisas, pálidas, semitransparentes, compuestas de una estroma edematosa infiltrada por células inflamatorias, incluyendo eosinófilos activados, linfocitos, células plasmáticas, mastocitos y, en algunos casos, neutrófilos. Exiten pocas glándulas mucosas. Se originan, habitualmente, en los senos etmoidales y se ven en la zona del meato medio.

Los cornetes edematosos se confunden a veces con los pólipos en la exploración física; sin embargo, cuando se aplica un descongestivo tópico como la fenilefrina en la mucosa, el cornete se encoge, a diferencia del pólipo. Así mismo, los pólipos son móviles e insensibles al tacto.

23. ¿Cuál es la asociación entre rinitis alérgica y pólipos nasales?

Aunque los pólipos nasales ocurren en pacientes con rinitis alérgica, la alergia parece no predisponer a la formación de pólipos. De hecho, se considera que los pólipos nasales son más habituales en los pacientes no alérgicos.

24. Cuando los pólipos nasales se ven en un niño, ¿qué enfermedad debe sospecharse?

Los pólipos raramente ocurren en niños menores de 10 años. Debería tomarse en cuenta la fibrosis quística (FQ) en estos pacientes; la prevalencia de pólipos en la FQ es, al menos del 20%.

25. Exponga el tratamiento de los pólipos nasales.

Médicamente, se utilizan los corticosteroides sistémicos y tópicos para disminuir el tamaño de los pólipos. Los pólipos grandes responden más habitualmente a un ciclo de 10-14 días de prednisona, seguido por un *spray* nasal de corticosteroides a largo plazo. Si los pólipos son grandes o no responden bien al tratamiento con corticosteroides, debería considerarse la polipectomía endoscópica. A pesar del tratamiento, la recurrencia de los pólipos es habitual.

26. Describa la manifestación típica de un paciente con fuga nasal de LCR. ¿Qué prueba de detección debería hacerse?

Típicamente, el paciente manifiesta una rinorrea nasal acuosa unilateral o bilateral. A menudo, el flujo aumenta la inclinarse hacia delante o con el esfuerzo. Es sugestivo un antecedente de traumatismo o cirugía en la cabeza, pero puede haber fugas espontáneas. La presencia de glucosa en el líquido (> 30 mg/dl) sugiere una fuga de LCR, pero es más sensible y específica la medición de beta$_2$-transferrina en el líquido.

27. ¿Qué es la rinitis medicamentosa? ¿Cómo se trata?

La rinitis medicamentosa es el resultado del uso prolongado de *sprays* nasales descongestivos. La taquifilaxia ocurre con rapidez con esta clase de medicación; por lo tanto, es frecuente que los pacientes utilicen dosis crecientes para mantener la permeabilidad nasal. La exploración nasal muestra, clásicamente, cornetes eritematosos, hinchados. Se recomiendan los esteroides intranasales a la vez que el paciente deja de utilizar el *spray* descongestivo. En los casos más graves, puede ser necesario un ciclo de prednisona durante 5 a 10 días.

28. Revise el papel de las medidas de control ambiental en el tratamiento de los pacientes con rinitis alérgica.

Se debería animar a todos los pacientes con rinitis alérgica para reducir la exposición al alérgeno relevante y a los desencadenantes irritantes. Las medidas de control ambiental (tabla 5-1) se combinan habitualmente con un tratamiento farmacológico apropiado ya que es difícil evitar completamente la mayoría de los alérgenos.

TABLA 5-1.• CONTROL AMBIENTAL DE ALÉRGENOS

Alérgeno	Medidas de control
Polen	Cerrar las ventanas de la casa y del coche en el período estacional y utilizar aire acondicionado Ducharse tras las actividades al aire libre Llevar mascarilla protectora si se realiza trabajo en el jardín
Mohos (exterior)	Similar que con el polen; evitar rastrillar las hojas y trabajar con abono orgánico
Mohos (interior)	Mantener la humedad del hogar por debajo del 50% Evitar plantas de interior Limpiar los mohos con fungicida comercial o lejía al 10% en agua
Animales	Eliminar las mascotas alergénicas de la casa y después limpiar a fondo (incluso con limpieza a fondo, el alérgeno puede permanecer durante meses)
Ácaros	Cubrir el colchón, el colchón de muelles y las almohadas con fundas a prueba de ácaros Lavar toda la ropa de cama (55 °C) al menos dos veces por semana Eliminar en el dormitorio los elementos que retengan polvo Utilizar un aspirador de alta calidad (p. ej., HEPA) para disminuir la dispersión de polvo Considerar la eliminación de alfombras y moqueta, especialmente en el dormitorio Mantener la humedad del hogar por debajo del 50%

29. Verdadero o falso: se ha demostrado que el uso de fundas de colchón y almohada impermeables al alérgeno reduce los síntomas en pacientes con rinitis alérgica sensibles a ácaros de polvo doméstico.

Falso. Aunque es de esperar que el uso de fundas impermeables como parte de un programa de control global ambiental (como se comenta en la pregunta 26) sea efectivo, no se ha demostrado que el uso de cubiertas mejore, por sí mismo, los síntomas clínicos.

Terreehorst I, et al: Evaluation of impermeable covers for bedding in patients with allergic rhinitis. N Engl J Med 349:237-246, 2003.

30. Explique las acciones farmacológicas y clínicas de los antihistamínicos.

Todos los antihistamínicos se unen competitivamente al receptor de la histamina H_1 bloqueando los efectos histamínicos. Además, muchos antihistamínicos inhiben la liberación de mediadores del mastocito en respuesta a diversos desencadenantes. La importancia clínica de este efecto sobre el mastocito es incierta. Clínicamente, los antihistamínicos reducen el estornudo, el prurito y la rinorrea, pero tienen poco efecto sobre la congestión nasal. La toma de un antihistamínico antes del contacto con el alérgeno aumenta la eficacia del fármaco.

31. Enumere las seis clases químicas de los antihistamínicos de primera generación y proporcione ejemplos específicos de cada clase.

1. Etilendiaminas (pirilamina, tripelenamina): generalmente, menor incidencia de efectos sedantes y anticolinérgicos.
2. Etanolaminas (difenhidramina, clemastina, carbinoxamina): generalmente, mayor incidencia de sedación, especialmente con difenhidramina.
3. Alquilaminas (clorfeniramina, bromfeniramina, triprolidina): la clase más habitual utilizada en productos vendidos sin receta.
4. Piperazinas: hidroxizina, meclizina.
5. Piperidinas (ciproheptadina, azatadina).
6. Fenotiazinas (prometazina): efectos sedantes notables.

32. ¿Cuáles son las ventajas y las desventajas de los antihistamínicos de segunda generación en comparación con sus predecesores?

La principal ventaja de la mayoría de los antihistamínicos nuevos es que no cruzan la barrera hematoencefálica y, por ello, no producen sedación, ni reducen la actividad psicomotora. La desloratadina, la loratadina y la fexofenadina tienen un perfil de efectos secundarios que no se distingue del placebo, en tanto que la cetirizina tiene un leve potencial de sedación. Actualmente, es una práctica estándar el uso de antihistamínicos no sedantes o mínimamente sedantes más que de antihistamínicos de primera generación. La desventaja principal de la mayoría de los nuevos antihistamínicos es su coste mucho mayor; sin embargo, en la actualidad está disponible la loratadina en forma de genérico barato, adquirido sin receta.

33. Exponga la inocuidad y características de acción asociadas con el uso de los antihistamínicos de primera generación.

Aproximadamente, un tercio de los pacientes que utilizan un antihistamínico de primera generación refiere mareo en grado variable. Sin embargo, muchos estudios han demostrado la posibilidad de un trastorno psicomotor aunque no se refiera sedación. Las técnicas específicas utilizadas para documentar este deterioro han incluido medidas del período de latencia del sueño, el tiempo de reacción, la actuación en la conducción, la memoria, el aprendizaje y la coordinación visuomotora. Los estudios epidemiológicos han relacionado los antihistamí-

nicos de primera generación con accidentes de tráfico mortales, así como con accidentes laborales. En muchos estados, desde un punto de vista legal, se considera legalmente que las personas que toman antihistamínicos sedantes están «bajo la influencia de drogas» al conducir automóviles.

34. ¿Qué síntomas se pueden observar con una sobredosis de antihistamínicos de primera generación? Contraste los efectos tóxicos en niños pequeños y adultos.

La sobredosis en adultos produce, típicamente, letargia intensa. Puede haber coma y muerte. Los efectos anticolinérgicos pueden incluir membranas mucosas secas, retención urinaria, taquicardia y motilidad intestinal disminuida. El intervalo QTc puede estar prolongado, predisponiendo al paciente a *torsade de pointes*. Por el contrario, los lactantes y niños pequeños pueden mostrar una estimulación paradójica del sistema nervioso central con irritabilidad, hiperactividad, alucinaciones y convulsiones.

35. Exponga la farmacocinética de los antihistamínicos.

Los antihistamínicos se absorben rápidamente desde el aparato digestivo y la mayoría alcanza su concentración plasmática máxima a las 1-3 horas. Todos los antihistamínicos orales, excepto la cetirizina, la acrivastina y la fexofenadina, se metabolizan predominantemente mediante el sistema hepático del citocromo P450. La cetirizina y la acrivastina se excretan predominantemente en la orina, mientras que el 80% de la fexofenadina se encuentra sin transformarse en las heces. Las semividas terminales oscilan de 2 a > 24 horas para los productos actualmente disponibles, mientras que los niños tienen tasas de eliminación más rápidas. La semivida tisular es mayor que la semivida sérica, como se demuestra por la supresión de las reacciones de pápula y eritema inducidas por la histamina en la prueba cutánea.

36. ¿Qué es lo peculiar con el antihistamínico azelastina?

La azelastina es el primer *spray* nasal antihistamínico en EE.UU. Está aprobado para el tratamiento de la rinitis, alérgica y no alérgica. Se dosifica dos veces al día y tiene un comienzo de acción de 2-3 horas en comparación con el placebo. Los efectos secundarios incluyen un sabor amargo en el 20% de los usuarios y, a pesar de su formulación tópica, el 11% de los pacientes refiere mareo.

37. ¿Cuáles son las dos clases básicas de descongestivos?

Los descongestivos **orales** incluyen la pseudoefedrina y la fenilefrina; los descongestivos **tópicos** incluyen la oximetazolina, la xilometazolina, la nafazolina, la tetrahidrozolina y la fenilefrina.

38. Describa las acciones y efectos secundarios de los descongestivos orales y tópicos.

Los descongestivos son agonistas alfaadrenérgicos que producen vasoconstricción nasal, reduciendo así el volumen sanguíneo en los sinusoides venosos. Los efectos secundarios más frecuentes de los descongestivos orales son nerviosismo, palpitaciones, pérdida del apetito, insomnio y retención urinaria. Debe tenerse precaución en pacientes con hipertensión, glaucoma, hipertiroidismo y enfermedad coronaria.

Los productos tópicos deberían limitarse a 3-5 días de uso continuado porque la taquifilaxia se desarrolla rápidamente y puede dar lugar a congestión nasal de rebote (rinitis medicamentosa).

39. Describa el mecanismo de acción del *spray* nasal de cromoglicato sódico. ¿Cuál es su papel en el tratamiento de la rinitis alérgica?

El cromoglicato sódico inhibe la liberación de mediadores de los mastocitos, reduciendo la reacción alérgica más que mejorando los síntomas una vez que han empezado. El efecto protector de una dosis aislada de cromoglicato dura 4-8 horas. Es mejor comenzar el cromoglicato antes del inicio de la estación de alergia (p. ej., en primavera) porque el comienzo del beneficio mantenido tarda desde varios días hasta 2 semanas.

La dosis sugerida es 1 pulverización en cada fosa nasal cada 4 horas durante el día. El cromoglicato también puede utilizarse como medicación intermitente para el tratamiento previo de exposiciones infrecuentes a desencadenantes alergénicos conocidos por el paciente. Como los antihistamínicos, el cromoglicato es más eficaz en la reducción de los estornudos, el prurito y la rinorrea, y lo es menos para la congestión nasal. En general, el cromoglicato es menos eficaz que los antihistamínicos y que los esteroides nasales.

40. ¿Cuál es el papel de los antagonistas del receptor de leucotrienos en el tratamiento de la rinitis alérgica?

El montelukast, disponible originalmente para el tratamiento del asma, está actualmente probado por la FDA en la rinitis alérgica. Los cisteinil-leucotrienos figuran entre los mediadores alérgicos liberados por los mastocitos; aumentan la permeabilidad vascular local produciendo, por lo tanto, congestión nasal. Globalmente, el montelukast parece tener igual eficacia que la loratadina en el tratamiento de la rinitis alérgica. La combinación de montelukast con un antihistamínico puede tener un beneficio aditivo, pero los estudios que examinan esta cuestión proporcionan resultados conflictivos.

41. ¿Cuál es la clase de medicación más eficaz que se utiliza para tratar la rinitis alérgica?

Un metaanálisis de 16 estudios que comparaban los *sprays* intranasales de glucocorticoides con los antihistamínicos demostró una superioridad altamente significativa de los glucocorticoides nasales para controlar el estornudo, el prurito, la congestión, la secreción nasal y la puntuación total de síntomas nasales. Además, en comparación con los antihistamínicos, los glucocorticoides nasales eran igualmente efectivos para el control de los síntomas oculares. La conclusión de los autores sobre la base de la eficacia, inocuidad y coste fue que se prefieren los glucocorticoides intranasales como terapéutica de primera línea en la rinitis alérgica. Los glucocorticoides nasales también han demostrado que son más eficaces que el cromoglicato y el montelukast.

Weiner JM, Abraham MJ, Puy RM: Intranasal corticosteroids versus oral H_1 receptor antagonists in allergic rhinitis: Systematic review of randomised controlled trials. BMJ 317:1624-1629, 1998.

42. Enumere los *sprays* intranasales de glucocorticoides disponibles en la actualidad y su rango de dosis en el paciente adulto medio.

Véase la tabla 5-2.

43. ¿Cómo actúan los *sprays* de glucocorticoides intranasales?

Los glucocorticoides intranasales tópicos tienen múltiples efectos fisiológicos incluyendo:

- Reducción del infiltrado celular inflamatorio en la mucosa nasal.
- Reducción de la permeabilidad vascular y de la secreción mucosa.
- Reducción de las respuestas inmediatas y tardías al alérgeno con su uso crónico.

Algunos glucocorticoides nasales han demostrado una reducción de síntomas estadísticamente significativa en las 12 horas siguientes aunque el beneficio máximo puede tardar hasta 2 semanas.

TABLA 5-2.• *SPRAYS* DE GLUCOCORTICOIDES INTRANASALES COMÚNMENTE DISPONIBLES

Nombre genérico	Rango de dosis (por cada orificio nasal)*
Beclometasona	1-2 pulverizaciones dos veces al día
Budesonida	1-2 pulverizaciones dos veces al día
Flunisolida	1-2 pulverizaciones dos veces al día
Fluticasona	1-2 pulverizaciones al día
Mometasona	2 pulverizaciones al día
Triamcinolona	1-2 pulverizaciones al día

*En todos los productos, una vez que se ha obtenido el control de los síntomas nasales, la dosis se reduce hasta la mínima eficaz.

PUNTOS CLAVE: OPCIONES DE TRATAMIENTO EN LA RINITIS ALÉRGICA (EN ORDEN DE EFICACIA CRECIENTE)

1. En todos los pacientes: evitación del alérgeno.
2. *Spray* nasal de cromoglicato.
3. Antihistamínicos (preferentemente no sedantes), +/– descongestivos o antagonistas del receptor de leucotrieno.
4. *Spray* nasal de glucocorticoides.
5. Inmunoterapia con alérgenos.

44. Exponga los efectos secundarios locales potenciales de los *sprays* de los glucocorticoides intranasales.

Los efectos adversos más frecuentes son picazón o ardor nasal, estornudos, epistaxis leve y, rara vez, perforación del tabique nasal. Con el fin de reducir la probabilidad de perforación del tabique, se debería instruir al paciente para dirigir el *spray* ligeramente separado del tabique. Adicionalmente, se debería instruir a los pacientes que tienen hemorragias nasales para interrumpir el *spray* hasta que pueda realizarse una exploración nasal. No se ha referido el adelgazamiento de la mucosa, incluso en las muestras de biopsia de pacientes que han utilizado un *spray* de beclometasona durante 5 años.

45. ¿Los *sprays* de glucocorticoides intranasales reducen las tasas de crecimiento en los niños?

Un estudio con *spray* de beclometasona dosificado a 168 µg dos veces al día en niños mostró una disminución de 0,9 cm en la tasa de crecimiento durante un período de 1 año en comparación con el grupo control que recibió placebo. Ni la fluticasona, en dosis de 200 µg al día, ni la mometasona, 100 µm al día, mostraron ningún efecto sobre la tasa de crecimiento cuando se estudiaron durante más de 1 año. No hay estudios de muchos años sobre los efectos de los glucocorticoides nasales sobre el crecimiento pero, en los niños con asma, la budesonida inhalada a largo plazo no ha mostrado efecto sobre la estatura final.

Allen DB et al: No growth suppression in children treated with fluticasone. Allergy Asthma Proc 23:407-413, 2002.
Schenkel EJ et al: Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis after 1 year treatment with momentasone. Pediatrics 105:22, 2000.
Skoner D et al: Detection of growth retardation in children during treatment with beclamethasone. Pediatrics 105:223, 2000.

46. ¿Cuál es el tratamiento preferido en un paciente que se queja de rinorrea acuosa aislada?

El bromuro de ipratropio en *spray* nasal es un agente anticolinérgico indicado para tratar solamente la rinorrea. Debido a su estructura de amina cuaternaria, se absorbe poco y tiene pocos efectos secundarios potenciales, salvo la sequedad nasal excesiva. Está disponible en 0,03 y 0,06%. La concentración inferior se utiliza en la rinitis alérgica y no alérgica, mientras que la concentración superior puede utilizarse para reducir la rinorrea asociada con catarro común. La dosis habitual es de 2-3 *sprays* en cada orificio nasal, de 2 a 3 veces al día. El bromuro de ipratropio es particularmente útil en pacientes con rinorrea gustatoria o inducida por aire frío, porque el *spray* puede administrarse profilácticamente.

47. Diseñe un abordaje terapéutico escalonado y racional en el tratamiento de la rinitis.

En todos los niveles de gravedad, la evitación del alérgeno debe instaurarse hasta donde sea posible. Otras opciones de tratamiento se señalan en la tabla 5-3.

TABLA 5-3. • TRATAMIENTO DE LA RINITIS

Gravedad	Opciones de tratamiento
Leve intermitente	Antihistamínicos orales y/o descongestivos, según se necesiten También pueden ayudar los *sprays* de descongestivos tópicos y de solución salina
Leve persistente	Uso diario de antihistamínicos con/sin descongestivos *Spray* nasal de cromoglicato *Spray* intranasal de glucocorticoides a dosis bajas
Moderada persistente	*Spray* intranasal como primera línea de tratamiento Añadir antihistamínicos con/sin descongestivos si se necesitan Puede considerarse la inmunoterapia
Grave persistente	*Sprays* intranasales de glucocorticoides más antihistamínicos-descongestivos Considerar añadir un antagonista de receptor de leucotrieno Posiblemente, dosis de choque de glucocorticoides orales o intramusculares Inmunoterapia

48. Enumere las posibles complicaciones de la rinitis alérgica.

- Desarrollo facial anormal en niños, dando lugar a un aumento de la mitad de la cara («facies adenoidea»), y paladar ojival con maloclusión dental. La respiración crónica por la boca, que da lugar a la falta del contacto normal de la lengua con el paladar, es el mecanismo supuesto de estas anomalías.

- Otitis media y sinusitis debidas a la obstrucción de la trompa de Eustaquio y a la obstrucción de los agujeros sinusales, respectivamente.
- Disminución del olfato.
- Trastorno del sueño.

49. ¿Cuáles son los medicamentos preferidos para tratar la rinitis alérgica en el embarazo?

1. **Antihistamínicos:** de primera generación: clorfeniramina (clase B de la FDA); segunda generación (si los de primera generación no se toleran): loratadina, cetirizina (clase B).
2. **Descongestivos** (evitar todos los descongestivos durante el primer trimestre): pseudoefedrina (clase C).
3. ***Sprays* nasales:** solución salina y cromoglicato (clase B); son preferibles budesonida o beclometasona (clase C) cuando se requieren glucocorticoides intranasales.

50. Exponga el papel de la rinoscopia y la tomografía computarizada (TC) en la valoración de la rinitis.

La **endoscopia de la vía aérea superior (rinoscopia)** se utiliza para examinar las áreas del meato medio y superior en busca de pólipos o secreción mucopurulenta del seno, estructuras en la porción posterior de la vía aérea nasal y de la nasofaringe. Los problemas anatómicos, que de otra manera no serían visibles con la exploración nasal anterior habitual, pueden diagnosticarse con esta técnica. Es particularmente valiosa para evaluar la obstrucción nasal.

La **TC** también proporciona información detallada sobre la anatomía nasal y sinusal y puede detectar neumatización de los cornetes (concha bullosa).

PÁGINA WEB



American College of Allergy, Asthma and Immunology: www.acaai.org

BIBLIOGRAFÍA

1. Bousquet J, van Couwenberge P, Khaltaev N, et al: Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA), Workshop Report. J Allergy Clin Immunol 108:S147–336, 2001.
2. Dykewicz MS, Fineman S (eds): Diagnosis and management of rhinitis: Complete guidelines of the Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma, and Immunology. Ann Allergy Asthma Immunol 81:478–518, 1998.
3. Eccles R: Anatomy and physiology of the nose and control of nasal airflow. In Adkinson NF Jr et al (eds): Middleton's Allergy: Principles and Practice, 6th ed. St. Louis, Mosby, 2003, pp 775–787.
4. Howarth PH: Allergic and nonallergic rhinitis. In Adkinson NF Jr et al (eds): Middleton's Allergy: Principles and Practice, 6th ed. St. Louis, Mosby, 2003, p 1391.
5. Joint Committee of the American College of Obstetricians and Gynecologists and the American College of Allergy, Asthma and Immunology. Position Statement: The use of newer asthma and allergy medications during pregnancy. Ann Allergy Asthma Immunol 84:475–480, 2000.
6. Lieberman P: Rhinitis. In Slavin RG, Reisman RE (eds): Expert Guide to Allergy and Immunology. Philadelphia, American College of Physicians, 1999, pp 23–40.
7. Settipane RA, Lieberman P: Update on nonallergic rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol 86:494–508, 2001.
8. Simons FER: Antihistamines. In Adkinson NF Jr. et al (eds): Middleton's Allergy: Principles and Practice, 6th ed. St. Louis, Mosby, 2003, pp 834–869.

ASMA

Nicholas J. Kenyon, M.D., y Samuel Louie, M.D.

CAPÍTULO 6

1. Defina el asma.

La comprensión del asma ha sufrido de falta de una definición que sea fácilmente aplicable en la clínica y en el laboratorio de investigación. Esto refleja la naturaleza compleja de la enfermedad y las diferentes perspectivas a las que han llegado los investigadores del asma, los médicos de atención primaria y los especialistas. La mejor definición, formulada por los National Institutes of Health (NIH), tiene varios componentes. El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas que se manifiesta como un síndrome con síntomas episódicos de sibilancias, disnea y tos. Los pacientes también deben mostrar una obstrucción reversible del flujo aéreo e hiperreactividad bronquial, siendo ambos los factores clave para hacer un diagnóstico clínico apropiado.

2. ¿Quién diseñó las directrices para determinar la gravedad del asma?

En 1997 y en 2002, el National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP), patrocinado por los NIH, publicó unas directrices completas para ayudar a los médicos a clasificar la gravedad del asma y a enfocar su tratamiento. Sus recomendaciones están disponibles en la siguiente página web:

http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm. Se incluye una actualización importante sobre determinadas cuestiones con una herramienta guía útil para la Palm OS.

3. Resuma las directrices NAEPP para determinar la gravedad.

Los pacientes con asma **leve intermitente** tienen síntomas una o dos veces por semana y una espirometría casi normal y tasas de flujo espiratorio máximo (PEFR) casi normales. A menudo, sus síntomas infrecuentes pueden tratarse con broncodilatadores a demanda. Los pacientes con síntomas regulares durante el día y por la noche se clasifican como portadores de **asma leve, moderada o grave persistente**, dependiendo del grado de variabilidad del PEFR o del volumen espiratorio máximo en el primer segundo de espirometría forzada (FEV_1) y la frecuencia de agudizaciones. La mayoría de los asmáticos tienen asma moderada y grave persistente, y la frecuencia de síntomas nocturnos a menudo los clasifica en esos niveles.

4. ¿Qué es el estado asmático?

El estado asmático se define como una agudización grave del asma que no responde fácilmente a un tratamiento broncodilatador intensivo. Los términos descriptivos de un ataque de estado asmático incluyen «asma de riesgo vital» o «asma casi mortal», pero falta una definición más específica con parámetros fisiológicos y de intercambio de gases. Los pacientes en estado asmático están bordeando la insuficiencia respiratoria aguda y tienen riesgo de requerir soporte con ventilación mecánica y parada respiratoria.

5. ¿Quién es susceptible de estado asmático?

La mayoría de las muertes por asma y episodios de estado asmático ocurren en pacientes con agudizaciones prolongadas, mal tratadas. Todos los asmáticos están en riesgo potencial, y los pacientes y los médicos deben tratar precoz y rápidamente las agudizaciones.

6. ¿Ayuda la exploración física a valorar a los pacientes asmáticos en el servicio de urgencias?

Los hallazgos físicos en los pacientes con agudizaciones de asma no se correlacionan bien con el grado de obstrucción al flujo aéreo. Las sibilancias espiratorias difusas son, casi siempre, un hallazgo ubicuo, pero los pacientes más gravemente deteriorados pueden tener ruidos respiratorios muy disminuidos que limitan la auscultación de sibilancias, denominado con frecuencia «tórax silencioso». La simple observación del patrón respiratorio y el registro de signos vitales proporcionan lo más relevante de la exploración física en los pacientes con estado asmático.

7. ¿Qué signos y síntomas son los más útiles?

Los pacientes en situación aguda están taquipneicos, se sientan erguidos y utilizan los músculos accesorios de la respiración. La frecuencia cardíaca excede, típicamente, de 110 latidos/minuto, pero la presión sanguínea puede fluctuar significativamente, dependiendo del grado de dificultad hemodinámica secundaria a las elevadas presiones intratorácicas. El **pulso paradójico**, una consecuencia de las elevadas presiones intratorácicas, puede ser el hallazgo más útil en los pacientes con estado asmático. Un pulso paradójico exagerado, definido como la diferencia de la presión sanguínea sistólica entre la espiración y la inspiración > 15 mmHg que no mejora tras esfuerzos terapéuticos iniciales, se ha sugerido como parámetro para la monitorización en cuidados intensivos.

8. Describa la evolución de las sibilancias en la lactancia y el desarrollo de asma.

Este aspecto no se ha resuelto completamente, pero los datos longitudinales de varios estudios poblacionales grandes proporcionan una evidencia importante. Los niños menores de 3 años que desarrollan enfermedades respiratorias con sibilancias parecen tener peor función pulmonar cuando son adultos que los niños que no tienen enfermedades con sibilancias. Sin embargo, no está claro si esta relación es causal o si los lactantes con enfermedad sibilante estaban predispuestos a tales episodios a causa de la función disminuida de la vía aérea en el nacimiento. Un estudio realizado en la población de Arizona demostró que la mayoría de los niños con infecciones respiratorias víricas sibilantes, antes de los 3 años, no desarrollaron asma a la edad de 6 años. Una minoría significativa de lactantes (25-40%) con sibilancias se diagnostica finalmente de asma, aunque la identificación de este subgrupo es difícil. Tales datos epidemiológicos, aparentemente contradictorios, hacen difícil el extraer conclusiones firmes. Los factores que se asocian con un riesgo aumentado de desarrollo de asma persistente incluyen que la madre fume y los antecedentes de asma o atopia maternas.

9. ¿Cuándo debería realizarse una espirometría en los pacientes asmáticos?

La espirometría en la consulta es un instrumento importante para valorar y tratar el asma persistente. En primer lugar, la espirometría se utiliza para calibrar la gravedad de la obstrucción de las vías aéreas midiendo el FEV_1 (l/s), la capacidad vital forzada (FVC), FEV_1% y el flujo espiratorio forzado al 25-75% de la FVC (FEF_{25-75}). Frecuentemente, los pacientes minimizan sus síntomas y la espirometría puede ser el único indicador de un deterioro significativo. Datos recientes sugieren que la mayoría de los asmáticos tienen asma persistente moderada o grave, y la espirometría periódica es una parte vital de su evaluación. En segundo lugar, la espirometría proporciona un método objetivo sólido para seguir la progresión de la enfermedad a lo largo de los años. Es más segura y fiable que las medidas domiciliarias del flujo máximo, que miden el PEFR o el flujo máximo extrapolado en 1 minuto (l/min). Están disponibles los dispositivos domésticos para medir el FEV_1, aunque son caros.

PUNTOS CLAVE: VISIÓN GENERAL DEL ASMA



1. El estado asmático se define como una agudización grave del asma que no responde a terapéutica intensiva.
2. La exploración física en pacientes con agudizaciones de asma no se correlaciona con el grado de obstrucción al flujo aéreo.
3. A todos los pacientes con asma crónica debe suministrárseles un plan de acción del asma.
4. Las dosis altas de agonistas β_2 de duración corta se asocian con aumento de la morbilidad y de la mortalidad.
5. La muerte por asma es 25 veces superior en los mayores de 75 años y también es un problema importante en los adolescentes que viven en los suburbios.

10. ¿Qué debería incluir la evaluación de un paciente asmático?

Además de la prueba de función pulmonar, la valoración debería incluir una investigación respecto a los desencadenantes de la enfermedad y afecciones concomitantes. En los pacientes en los que se sospecha que tienen alergia a alérgenos domésticos o ambientales, deberían realizarse pruebas cutáneas y medir la inmunoglobulina E sérica de acuerdo con un panel de alérgenos más frecuentes. En el 30-80% de los asmáticos, la rinosinusitis alérgica, el reflujo gastroesofágico, o ambos, pueden complicar el tratamiento. Aproximadamente, el 20-30% de los asmáticos fuman cigarrillos, un hábito que complica la distinción entre asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica en los adultos. A causa de la relación entre asma y apnea obstructiva del sueño, debe interrogarse a los pacientes sobre la hipersomnolencia excesiva durante el día, ronquidos y patrones de sueño. Establecer el diagnóstico apropiado de asma es importante pero a menudo no es suficiente para tratar apropiadamente los síntomas de un paciente.

11. ¿Es útil la prueba de provocación bronquial en el diagnóstico de asma?

Los pruebas de función pulmonar, incluyendo la espirometría, detectan la obstrucción al flujo respiratorio en las vías aéreas, no el asma. Como tal, ambos no son sensibles en la detección selectiva del asma. En tanto que la espirometría puede mostrar empeoramiento en la espiración (p. ej., FEV_1 y FEV_1/FVC disminuidos) e indica obstrucción, estos parámetros habitualmente son normales en el asma persistente intermitente y de leve a moderada. En los pacientes con síntomas preocupantes de asma y un diagnóstico no claro, deberían hacerse pruebas de provocación bronquial. La hiperreactividad de la vía aérea se demuestra con una reducción del 20% en el FEV_1 con aumentos seriados en las dosis de metacolina o histamina. Las pruebas de provocación con cinta rodante o ergómetro en pacientes con síntomas de broncoespasmo inducido por ejercicio también pueden ser beneficiosas. La ausencia de hiperreactividad con la prueba de provocación es muy específica (> 95%) para descartar asma. El seguimiento de la hiperreactividad de la vía aérea a menudo puede ofrecer una guía adicional para el control prolongado del asma, además de las determinaciones de FEV_1 y de los síntomas.

12. ¿Tienen ciertas poblaciones demográficas un riesgo aumentado de muerte relacionado con el asma?

En tanto que todos los asmáticos tienen riesgo de morir a causa de la enfermedad, se han observado ciertas tendencias demográficas conflictivas en las muertes por asma. Parece clara la existencia de una correlación entre la edad y la muerte por asma. La probabilidad de morir por asma es 25 veces mayor en los mayores de 75 años en comparación con los adul-

tos más jóvenes. De forma similar, las tasas de mortalidad por asma son de dos a tres veces mayores en los afroamericanos que en los blancos. Recientemente, se observó un aumento inexplicado en la mortalidad durante un estudio de seguridad de 28 semanas en asmáticos que añadían salmeterol a los tratamientos habituales de asma (p. ej., corticoides inhalados). El análisis del subgrupo sugería que el riesgo puede ser mayor en los afroamericanos en comparación con los blancos. Este hallazgo subraya la importancia de la monitorización clínica en el asma crónica en cada paciente una vez que se ha iniciado la farmacoterapia.

13. ¿Afecta el sexo a la mortalidad?

Las mujeres de 55 años y mayores habitualmente tienen el riesgo más alto de muerte por asma. Un gran estudio de cohortes en asmáticos graves, el European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma (ENFUMOSA), encontró que había 2,5 veces más mujeres que hombres. Además, las tasas de mortalidad ajustadas por edad son significativamente mayores en las mujeres (2,5 frente a 1,9/100.000 de población). No está claro por qué las mujeres integran hasta el 60-80% de los pacientes adultos con asma grave. El uso de hormona en la posmenopausia se asocia con una tasa aumentada de asma de nuevo diagnóstico.

Barr RG, Wentowski CC, Grodstein F, et al. Prospective study of postmenopausal hormone use and newly diagnosed asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Arch Int Med 164:379-386, 2004.

14. ¿Pueden explicarse las tendencias demográficas?

Falta examinar más a fondo las tendencias demográficas, pero se aduce que algunas de estas poblaciones tienen un pobre acceso a la atención sanitaria. Los pacientes mal informados frecuentemente infravaloran la gravedad de su asma, y los médicos a menudo son culpables de errores similares. Ambos, la falta de comprensión y los diagnósticos erróneos, pueden contribuir a la morbilidad y mortalidad excesivas a causa del asma.

15. Defina el asma refractaria. ¿Es frecuente?

En 1999, la American Thoracic Society definió el asma refractaria para describir una subpoblación de pacientes con asma grave a los que es difícil tratar y responden mal al tratamiento. Representan, aproximadamente, sólo el 1-3% de todos los asmáticos y deben ser atendidos por un especialista en asma. La definición de asma refractaria puede hacerse en pacientes que requieren tratamiento diario con dosis elevadas de corticosteroides inhalados (> 880 µg/día de fluticasona o equivalente) o corticosteroides orales más del 50% del año y al menos han tenido dos de siete criterios menores, incluyendo: 1) necesidad de terapéutica adicional controladora; 2) uso diario de β-agonista; 3) obstrucción persistente en la vía aérea; 4) una o más visitas a urgencias por año; 5) tres o más ciclos de prednisona/año; 6) deterioro clínico rápido con una reducción < 25% de la dosis de corticosteroides, y 7) antecedentes de asma casi mortal. Es mucho más probable que un paciente asmático de difícil control pueda estar mal diagnosticado o tener afecciones concomitantes no tratadas que agudizan su asma que el que se ajuste a la definición de asma refractaria.

16. Nombre y describa las células clave efectoras en el asma.

Los eosinófilos, los linfocitos T, los mastocitos y las células presentadoras de antígeno (p. ej., células dendríticas, macrófagos alveolares) desempeñan funciones clave en la patogenia del asma. Recientemente, se ha implicado al epitelio de las vías aéreas y también a las células del músculo liso como participantes activos en los acontecimientos inflamatorios del asma. No es posible la identificación de una única célula efectora que gobierne la inflamación de la vía aérea en asmáticos ya que las células nativas del huésped y los leucocitos ajenos contribuyen a la patogenia.

17. Proporcione ejemplos específicos de mecanismos celulares efectores en el asma.

Los linfocitos Th-2 diferenciados liberan citocinas específicas, como interleucina-4 (IL-4), IL-5 e IL-13, que promueven el reclutamiento y la activación de eosinófilos, así como la diferenciación y migración de linfocitos cooperadores desde los ganglios linfáticos regionales a la vía aérea. Los eosinófilos activados infiltran, característicamente, los bronquiolos y liberan enzimas de los gránulos que promueven el edema de la vía aérea y estimulan los mecanismos de reparación. Los mastocitos, mediante la liberación de histamina y leucotrienos, además desencadenan la inflamación de la vía aérea, así como la extravasación microvascular en las fases precoz y tardía del asma, lo que ocurre 6-24 horas más tarde. Todas las células efectoras, las del músculo liso y las caliciformes en las vías aéreas de los pacientes asmáticos pueden afectar adversamente la función de estas vías mediante diversos mediadores. La complejidad de esta cascada claramente obstaculiza los esfuerzos para identificar una única célula o mediador con fines terapéuticos.

18. ¿Cómo puede determinarse la inflamación de la vía aérea en la clínica?

La gravedad del asma y su tratamiento en la práctica clínica no se basan en mediciones objetivas de la inflamación de la vía aérea en los pacientes individuales. Nos basamos en los síntomas clínicos y en la espirometría, que son unos malos marcadores subrogados de la inflamación. Una determinación semicuantitativa de la inflamación de la vía aérea puede hacerse mediante biopsias pulmonares, esputo y el óxido nítrico exhalado. Las biopsias endobronquiales y transbronquiales obtenidas con fibrobroncoscopia pueden ser útiles pero a menudo no se obtienen en medios no dedicados a la investigación. Los análisis de las muestras de esputo inducido para el recuento de eosinófilos y concentraciones de proteína catiónica eosinofílica no han demostrado que calibren eficazmente la inflamación de la vía aérea y la gravedad del asma. En los próximos 10 años será más común el uso de estos instrumentos.

19. ¿Cómo se realiza la medición de las concentraciones de óxido nítrico en el aire espirado en la práctica clínica?

La American Thoracic Society publicó estándares para la medición de óxido nítrico exhalado y, en mayo de 2003, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó un dispositivo para medir tales concentraciones en la clínica. Una concentración elevada de óxido nítrico en el aire exhalado > 15 ppb es indicativa de inflamación de la vía aérea; las concentraciones aumentan y disminuyen con los brotes de la enfermedad y con las remisiones. Como con las otras pruebas, es necesaria una correlación clínica ya que otros tipos de inflamación e infección también elevan las concentraciones de óxido nítrico.

20. Explique la siguiente afirmación: «el asma es una enfermedad mediada por los linfocitos Th-2».

Los asmáticos atópicos producen una sobreabundancia de linfocitos CD4+ T-cooperadores en respuesta al estímulo repetido con el alérgeno. Estos linfocitos terminales se denominan linfocitos Th-2 porque se asemejan a una subpoblación previamente definida de linfocitos de ratón que segregan citocinas específicas, incluyendo IL-4, IL-5, IL-9, IL-10 e IL-13. Las biopsias bronquiales de asmáticos atópicos han mostrado un aflujo marcado de tales células CD4+, y los linfocitos aislados mediante lavado broncoalveolar en los asmáticos producen cantidades aumentadas de citocinas Th-2 en comparación con los controles normales.

21. Exponga el papel de las citocinas Th-2 en el asma.

Las citocinas Th-2 desempeñan funciones clave en la inflamación de la vía aérea en el asma (fig. 6-1). La IL-5, por ejemplo, estimula la proliferación y diferenciación de los

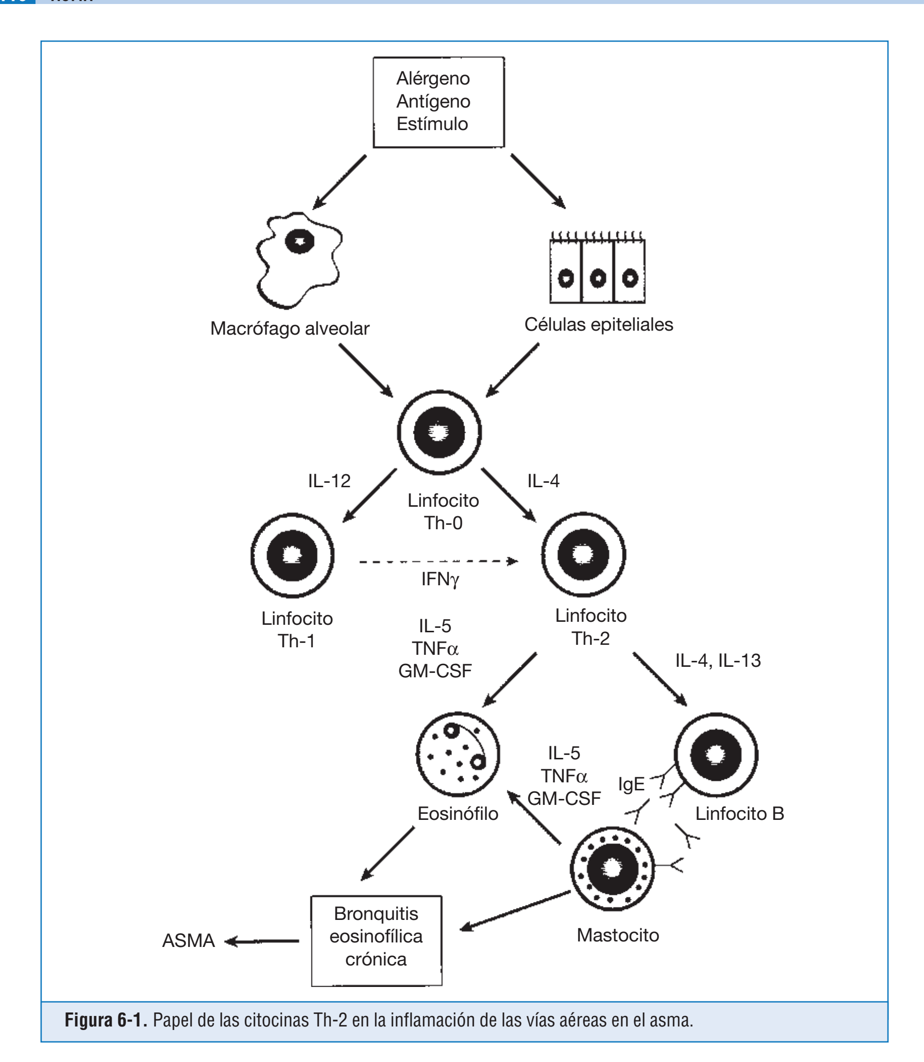


Figura 6-1. Papel de las citocinas Th-2 en la inflamación de las vías aéreas en el asma.

eosinófilos a partir de las células progenitoras de la médula ósea y promueve la desgranulación del eosinófilo en los pulmones. La IL-4, a su vez, desencadena la diferenciación de los linfocitos B y la producción de IgE, reforzando, por lo tanto, el fenotipo atópico. La evidencia reciente sugiere que la IL-13 ayuda a mantener la inflamación de la vía aérea sin reclutamiento del eosinófilo y facilita el depósito de matriz subepitelial. En tanto que está claro que las citocinas Th-2 son muy importantes en el fenotipo de asma alérgica, su papel en los asmáticos no atópicos y en los asmáticos ancianos, entre otros, se conoce peor. Los resultados de los estudios preliminares en humanos que utilizan un receptor competitivo de la IL-4 y un anticuerpo anti-IL-5 han demostrado un beneficio leve pero incapacidad para inducir una remisión permanente.

22. ¿Qué es el remodelado de la vía aérea en el asma? ¿Cómo se correlaciona con el declive de la función pulmonar?

Muchos asmáticos crónicos experimentan una disminución progresiva en la función pulmonar (p. ej., una disminución en el FEV_1) más rápida que la población general, y en un subgrupo de éstos se desarrolla una obstrucción irreversible de la vía aérea que es refractaria al tratamiento con broncodilatadores y terapéutica antiinflamatoria. La remodelación de la vía aérea se observa en asmáticos persistentes de leves a graves, y se caracteriza por un engrosamiento de la pared de la vía aérea, fibrosis subepitelial, hipertrofia del músculo liso, vascularidad aumentada y metaplasia mucosa. La relación entre estos cambios estructurales y el declive de la función pulmonar no está clara ya que la mayoría de los pacientes con enfermedad de leve a moderada permanecen bien globalmente a pesar de la evidencia microscópica de remodelación de la vía aérea. Hay un fuerte interés en alterar la respuesta de remodelación mediante la inhibición de diversos factores de crecimiento y otros mediadores, aunque esta investigación apenas se ha iniciado. Esta área puede representar un objetivo de la terapéutica futura.

23. ¿Cómo se diferencia el asma de la rinosinusitis alérgica?

La rinitis alérgica es cuatro veces más prevalente en Estados Unidos que el asma, aunque la patogenia de ambos trastornos tiene mucho en común. Lo que impulsa la diferenciación a una rinitis alérgica, a un fenotipo asmático o a ambas cosas no está claro. Hasta el 78% de los asmáticos tiene un componente de rinitis alérgica. Las similitudes entre las dos enfermedades incluyen las células efectoras (eosinófilos, linfocitos T y B, y mastocitos), los mediadores inflamatorios (histamina, prostaglandinas, leucotrienos), la remodelación epitelial y de la matriz subepitelial, y los perfiles de citocinas. Las diferencias relativas en la regulación al alza de ciertas citocinas, el papel del tono del músculo liso de la vía aérea bronquial y la falta de disrupción epitelial nasal y desolladura pueden ayudar a distinguir ambas enfermedades. Un mayor conocimiento de los acontecimientos celulares programados en la vía aérea podría revelar un mediador clave que sirviera como marcador específico en el asma. Tal marcador bioquímico sería muy útil clínicamente y sigue siendo un objetivo importante de la investigación.

24. ¿Existe una asociación entre asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)?

Desde hace tiempo, los especialistas en enfermedades pulmonares han notado similitudes entre el asma y la EPOC, definida como bronquitis crónica y enfisema por tabaquismo. De hecho, el término obsoleto *bronquitis asmática* refleja el solapamiento clínico. Anatomopatológicamente, la EPOC se desarrolla a partir de la infiltración de neutrófilos con metaplasia epitelial resultante de la vía aérea y la destrucción de los alvéolos por las enzimas proteolíticas del neutrófilo. Sin embargo, al igual que en el asma, no hay una descripción histológica que caracterice uniformemente el espectro de la EPOC. Se conocen bien las características superpuestas fenotípicas y anatomopatológicas en un subgrupo de pacientes con asma y EPOC (fig. 6-2). La investigación futura de los mecanismos celulares y fisiológicos implicados en el asma y en la EPOC podría desvelar más similitudes entre estas dos neumopatías frecuentes.

U.S. Department of Health and Human Services, The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD): NHLBI/WHO Workshop Report. Executive Summary. NIH Publication No. 2701A, 2001.

25. ¿Qué evidencia actual apoya la asociación entre asma y EPOC?

La evidencia reciente sugiere que un subgrupo de pacientes asmáticos pierde función pulmonar, mediada por la reducción en el FEV_1 (ml/año), a una velocidad más comparable con los

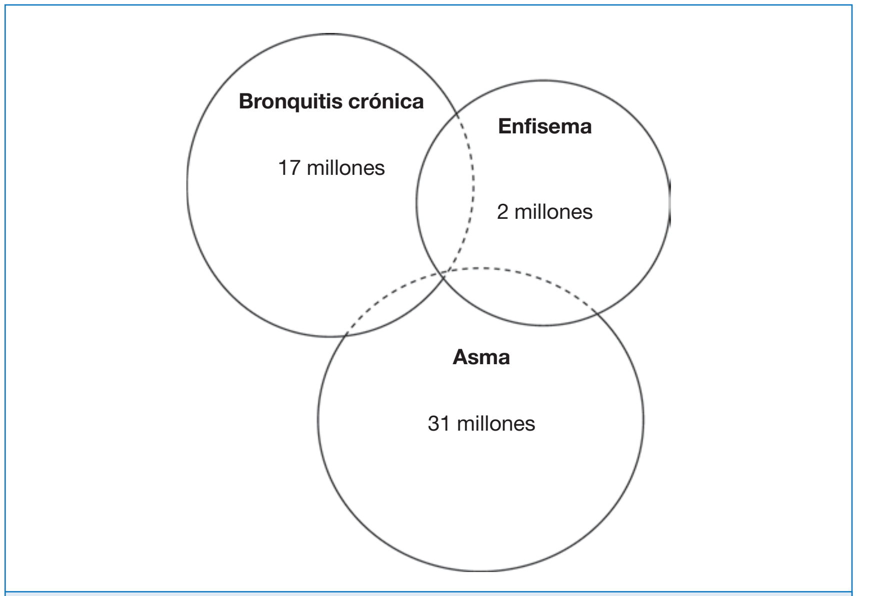


Figura 6-2. Características fenotípicas y anatomopatológicas solapadas en un subgrupo de pacientes con asma y EPOC.

pacientes con EPOC que con los controles normales. Además, en los pacientes con asma persistente grave y FEV_1 < 60% del teórico, Gelb y colaboradores encontraron una pérdida marcada de la retracción elástica del pulmón al 80% de la capacidad pulmonar total, lo que representaba una reducción estimada del 35% en el flujo aéreo máximo. Este grado de pérdida en la retracción elástica del pulmón es habitual en la EPOC y sugiere que algunos asmáticos pueden tener cambios parenquimatosos pulmonares indicativos de «seudoenfisema».

26. ¿Cómo de frecuente es el asma bronquial?

Aproximadamente, 31 millones de personas, incluyendo 9 millones de niños en Estados Unidos, o el 10-15% de la población, tenían asma en el 2001, de acuerdo con los Centers Disease Control (CDC). En 1996, el National Center for Health Statistics refería un aumento en el asma notificada de casi el 80% desde 1980. La prevalencia de asma aumentó desde 30,7 por 1.000 personas en Estados Unidos a 55,2 por 1.000 personas, y las cifras de hospitalización aumentaron el 120% entre 1978 y 1994. Aunque las muertes por asma han promediado de 5.000 a 6.000 casos anuales en una década, las tasas de mortalidad siguen siendo inaceptablemente altas en afroamericanos y en ancianos. En tanto que los niños tienen dificultades por asma con más frecuencia que las niñas, las mujeres tienen agudizaciones más frecuentes y graves que los hombres.

27. ¿Por qué está aumentando la prevalencia?

Estas estadísticas alarmantes han surgido a pesar de iniciativas sin precedentes de la sanidad pública para controlar mejor el asma. Los factores que pueden ser responsables del aumento de la prevalencia y de la incidencia del asma incluyen diagnósticos más precisos, contaminación ambiental, obesidad, hábitos dietéticos y exposición más concentrada a alérgenos domésticos (p. ej., ácaros y cucarachas).

PUNTOS CLAVE: SÍMILES DE ASMA



1. EPOC.
2. Bronquiectasias.
3. Bronquiolitis.
4. Insuficiencia cardíaca congestiva.
5. Embolismo pulmonar.
6. Alteración funcional de cuerdas vocales.
7. Tumor de vías aéreas.
8. Cuerpo extraño.

PUNTOS CLAVE: ENFERMEDADES CONCOMITANTES ASOCIADAS CON ASMA



1. Enfermedad por reflujo gastroesofágico.
2. Rinosinusitis.
3. Aspergilosis broncopulmonar alérgica.
4. Síndrome de Churg-Strauss.
5. Alteración funcional de cuerdas vocales.
6. Síndrome obstructivo de apnea del sueño.

28. ¿Los agonistas β_2 de duración corta son un factor en las muertes por asma?

Las dosis elevadas de agonistas β_2 de duración corta se han asociado con aumento de la morbilidad y mortalidad por asma. La tolerancia a la administración frecuente de agonistas β_2 puede ser el resultado de la disminución de los receptores en la vía aérea, y confiar demasiado en estos fármacos para el tratamiento de los síntomas a expensas de otras medicaciones para el control, lo que sitúa al paciente en riesgo de asma mortal. Un polimorfismo concreto del gen del receptor β_2 podría estar asociado con una respuesta disminuida a los agonistas β_2, tanto de duración de corta como larga. Los pacientes homocigotos para el polimorfismo Gly-16 en el receptor β sufren desensibilización y regulación a la baja de la respuesta del receptor β, y este genotipo es más prevalente en las poblaciones con asma grave. A pesar de varios estudios respecto al uso del agonista β_2 y su correlación con un riesgo aumentado de muerte por asma, muchos clínicos no creen que exista una relación causal entre ambas cosas. Debe tenerse precaución con esto. La evidencia reciente sugiere que el uso de un agonista β_2 de duración corta puede potenciar la actividad del receptor adrenérgico de la vía aérea y la broncoconstricción. La disfunción del músculo liso en el asma es un área de investigación intensa.

McGraw DW, Almoosa KF, Paul RJ, et al: Antithetic regulation of β-adrenergic receptors of G_q receptor signaling via phospholipase C underlies the airway β-agonist paradox. J Clin Invest 112: 619-626, 2003.

29. ¿Cómo se diagnostica el asma profesional?

El asma es la enfermedad profesional pulmonar más frecuente. El diagnóstico requiere la asociación temporal de los síntomas y la evidencia de obstrucción de la vía aérea con la exposición al ambiente del trabajo. Se ha demostrado que un conjunto de agentes puede desencadenar el asma, incluyendo los isocianatos, el látex y las levaduras de las harinas. El compuesto diisocianato de tolueno de peso molecular bajo, encontrado habitualmente en pinturas y adhesivos, puede producir asma hasta en el 5-30% de los trabajadores crónicamente expuestos.

Se debería pedir a los pacientes con asma aparentemente profesional que anoten los síntomas diariamente. Los episodios de disnea, tos y sibilancias que empiezan durante o poco después del trabajo y mejoran cuando están lejos de ese ambiente, así como durante el fin de semana, son sugestivos de asma profesional. Además, las mediciones seriadas del PEFR que empeoran consistentemente durante y poco después del trabajo y mejoran en otros momentos proporcionan una fuerte evidencia de esta afección. El tratamiento, obviamente, consiste en alejar al paciente del ambiente de trabajo nocivo.

30. Defina el síndrome de alteración de las vías aéreas reactivas.

Los clínicos a menudo agrupan a los pacientes que tienen asma, EPOC u otras enfermedades de las vías aéreas que tengan componentes de broncoespasmo bajo el término de *enfermedades reactivas de las vías aéreas*. Éste es un término impreciso y debe evitarse. Además, puede confundirse con el término *síndrome de alteración de las vías aéreas* reactivas, que es una entidad independiente del asma. Esta afección se define por la reactividad bronquial persistente tras la exposición masiva a irritantes causales, como ácidos, amoníaco y otros gases. A pesar de eliminar el irritante, los síntomas pueden persistir durante años y la prueba de provocación con metacolina puede seguir siendo anormal. El tratamiento con glucocorticoides inhalados y broncodilatadores se recomienda habitualmente, pero la evidencia de su eficacia es exigua.

31. ¿Pueden los glucocorticoides inhalados producir efectos sistémicos?

Los pacientes y médicos están preocupados por los efectos potenciales a largo plazo de los glucocorticoides inhalados tomados crónicamente en los pacientes asmáticos. Un conjunto de estudios farmacológicos ha mostrado que la toma regular diaria de glucocorticoides inhalados en dosis elevadas (p. ej., > 840 µg de beclometasona, > 600 µg de budesonida, > 660 µg de fluticasona o > 2.000 µg de triamcinolona) puede tener efectos sistémicos, como supresión del eje hipofisario-suprarrenal, pérdida mineral ósea, estrías cutáneas y retraso del crecimiento. Por ejemplo, los niños de 6-16 años que reciben dosis de 400-800 µg/día de beclometasona experimentan un crecimiento anual significativamente menor (0,3-1,8 cm/año). Sin embargo, cuando alcanzan la vida adulta, no hay diferencia en altura entre la población general y los asmáticos tratados con glucocorticoides inhalados durante toda su vida. Los asmáticos adultos se afectan subclínicamente con dosis de glucocorticoides inhalados de 1.500 µg o menos por día. Puede haber una supresión suprarrenal significativa medida con la supresión de cortisol plasmático a lo largo de la noche después de haber aumentado las dosis diarias más allá de las dosis intermedias de beclometasona y de las dosis bajas de fluticasona.

32. ¿Son necesarias las dosis altas de glucocorticoides para tratar el asma?

Aumentar las dosis mencionadas anteriormente no mejoró más el FEV_1 y la PC_{20} en un estudio reciente patrocinado por los NIH, llevado a cabo por la Asthma Clinical Research Network. Había una respuesta máxima de FEV_1 con dosis bajas de fluticasona presurizada y dosis medias de beclometasona presurizada que no aumentaba más allá con 200 µg/día de fluticasona en polvo seco. Dosis superiores del fármaco no aumentaban la eficacia de los glucocorticoides inhalados en el estudio.

33. ¿Son más seguros los inhaladores de dosis bajas que las dosis altas de glucocorticoides orales?

Algunos pacientes pueden sufrir pérdida mineral ósea acelerada o supresión de la glándula suprarrenal pero, en general, el riesgo de efectos secundarios deletéreos con agentes inhalados es significativamente menor que con dosis elevadas de glucocorticoides orales administrados a largo plazo. Una vez que se consigue el control de la enfermedad, los glucocorticoides inhalados deben reducirse a la menor dosis eficaz (tabla 6-1).

TABLA 6-1. • DOSIS DIARIAS COMPARATIVAS ESTIMADAS DE LOS GLUCOCORTICOIDES INHALADOS

Fármaco	Dosis baja	Dosis media	Dosis alta
Adultos			
Dipropionato de beclometasona	168-504 µg	504-840 µg	> 840 µg
42 µg/inhalación	(4-12 inhalaciones: 42 µg)	(12-20 inhalaciones: 42 µg)	(> 20 inhalaciones: 42 µg)
84 µg/inhalación	(2-6 inhalaciones: 84 µg)	(6-10 inhalaciones: 84 µg)	(> 10 inhalaciones: 84 µg)
Budesonida Turbuhaler 200 µg/dosis	200-400 µg (1-2 inhalaciones)	400-600 µg (2-3 inhalaciones)	> 600 µg (> 3 inhalaciones)
Flunisolida 200 µg/inhalación	500-1.000 µg (2-4 inhalaciones)	1.000-2.000 µg (4-8 inhalaciones)	> 2.000 µg (> 8 inhalaciones)
Fluticasona	88-264 µg	264-660 µg	> 660 µg
Presurizada: 44, 110, 220 µg/inhalación	(2-6 inhalaciones: 44 µg) (2 inhalaciones: 110 µg)	(2-6 inhalaciones: 110 µg)	(> 6 inhalaciones: 110 µg) o (> 3 inhalaciones: 220 µg)
En polvo seco: 50, 100, 250 µg/dosis	(2-6 inhalaciones: 50 µg)	(3-6 inhalaciones: 100 µg)	(> 2 inhalaciones: 250 µg)
Acetónido de triamcinolona 100 µg/inhalación	400-1.000 µg (4-10 inhalaciones)	1.000-2.000 µg (10-20 inhalaciones)	> 2.000 µg (> 20 inhalaciones)
Niños			
Dipropionato de beclometasona	84-336 µg	336-672 µg	> 672 µg
42 µg/inhalación	(2-8 inhalaciones: 42 µg)	(8-16 inhalaciones: 42 µg)	(> 16 inhalaciones: 42 µg)
84 µg/inhalación	(1-4 inhalaciones: 84 µg)	(4-8 inhalaciones: 84 µg)	(> 8 inhalaciones: 84 µg)
Budesonida Turbuhaler 200 µg/dosis	100-200 µg	200-400 µg (1-2 inhalaciones: 200 µg)	> 400 µg (> 2 inhalaciones: 200 µg)
Flunisolida 200 µg/inhalación	500-750 µg (2-3 inhalaciones)	1.000-1.250 µg (4-5 inhalaciones)	> 1.250 µg (> 5 inhalaciones)
Fluticasona	88-176 µg	176-440 µg	> 440 µg
Presurizada: 44, 110, 220 µg/inhalación	(2-4 inhalaciones: 44 µg)	(4-10 inhalaciones: 44 µg) o (2-4 inhalaciones: 110 µg)	(> 4 inhalaciones: 110 µg) o (> 2 inhalaciones: 220 µg)
En polvo seco: 50, 100, 250 µg/dosis	(2-4 inhalaciones: 50 µg)	(2-4 inhalaciones: 100 µg)	(> 4 inhalaciones: 100 µg) (> 2 inhalaciones: 250 µg)
Acetónido de triamcinolona 100 µg/inhalación	400-800 µg (4-8 inhalaciones)	800-1.200 µg (8-12 inhalaciones)	> 1.200 µg (> 12 inhalaciones)

34. ¿Se asocia al asma con alteración funcional de las cuerdas vocales?

La alteración funcional de las cuerdas vocales es una afección de etiología incierta en la que los pacientes aducen paradójicamente las cuerdas vocales en la inspiración. La falta de apertura completa de las cuerdas produce estridor inspiratorio y una sensación de ahogo o un ataque parecido al asma. Aproximadamente, el 50% de los pacientes con alteración funcional de las cuerdas vocales tiene asma, pero las dos enfermedades no están relacionadas causalmente. Frecuentemente, es difícil diferenciar la alteración funcional de las cuerdas vocales del asma cuando uno se enfrenta en el servicio de urgencias con un paciente angustiado con flujo aéreo aparentemente comprometido. A pesar del distrés, los pacientes con esta alteración funcional deberían tener un intercambio gaseoso normal, así como una resistencia normal en la vía aérea. Una curva flujo-volumen que muestra truncamiento de la curva inspiratoria sugiere el diagnóstico de alteración funcional de las cuerdas vocales, pero el diagnóstico definitivo requiere la visualización directa del movimiento vocal anormal mediante rinoscopia o broncoscopia (fig. 6-3). El tratamiento consiste en foniatría pero tiene un éxito variable. Los pacientes asmáticos con alteración funcional de las cuerdas vocales requieren tratamiento estándar para el asma.

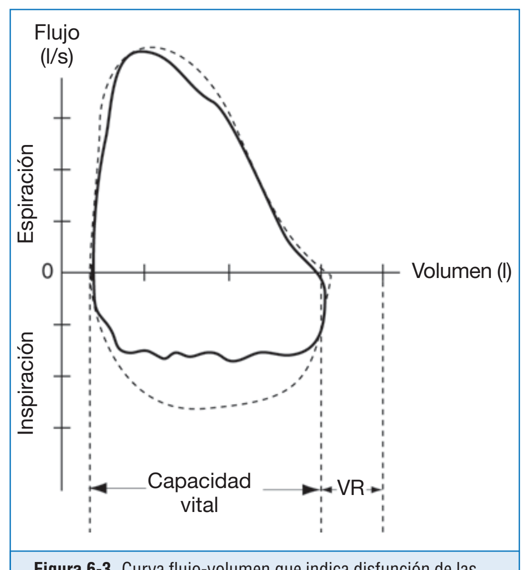


Figura 6-3. Curva flujo-volumen que indica disfunción de las cuerdas vocales.

35. ¿Cuándo deben remitirse los pacientes a un especialista de asma?

La referencia a un especialista de asma es una opción de tratamiento en todos los pacientes con asma persistente moderada y grave. Las visitas recurrentes a urgencias o el fracaso para controlar los síntomas a pesar de la terapéutica de combinación en dosis moderadas es una indicación para referir a un alergólogo, neumólogo o cualquier médico con experiencia en el tratamiento de asma. Los fármacos citotóxicos (p. ej., metotrexato, ciclosporina), la inmunoterapia con alérgenos y la terapéutica anti-IgE deben ser prescritos solamente por los especialistas de asma. Además, un especialista debería ver a cualquier paciente en el que esté en duda el diagnóstico de asma.

36. En una visita clínica ambulatoria, ¿sobre qué objetivos de información al paciente debería insistirse en los asmáticos?

La información del paciente es clave para el control con éxito del asma crónica. Puesto que el tiempo de la consulta ambulatoria se ha restringido significativamente, deberían subrayarse tres aspectos importantes:

1. Se debe instruir a los pacientes sobre el método apropiado en el uso del inhalador presurizado con un dispositivo espaciador. Los estudios muestran repetidamente que tan sólo

el 10% de la dosis administrada vía inhalador presurizado puede alcanzar los bronquíolos contraídos, lo que podría estar aún más comprometido por los tapones de moco. Sin una técnica apropiada, cualquier terapéutica inhalada prescrita será ineficaz.

2. Los pacientes deberían tener un «plan de acción» claro por escrito para poder seguir cuando los signos del deterioro se hacen evidentes.
3. Es muy importante la evitación y el control de los desencadenantes, especialmente en pacientes muy atópicos. Por ejemplo, los asmáticos alérgicos a los ácaros del polvo deberían aprender a limpiar su casa regularmente y, a veces, cubrir sus almohadas con tejidos fácilmente lavables. El control de la exposición a desencadenantes conocidos puede proporcionar a los pacientes la oportunidad de reducir las dosis de fármacos controladores y les puede proteger de los efectos secundarios adversos indeseados de los tratamientos.

La información e instrucción del paciente sigue siendo una parte integral en las clínicas de asma y debería subrayarse en las visitas de seguimiento en todos los contextos.

37. ¿Qué es un plan de acción para el asma?

Un plan de acción para el asma es un documento escrito por el profesional sanitario y acordado con el paciente. Esquematiza una estrategia para el tratamiento del asma de los pacientes. Por lo general, se basa en las mediciones realizadas por el propio paciente de las tasas de flujo espiratorio máximo (PEFR). Las directrices NAEPP 2002 recomiendan que los planes de acción sean por escrito para favorecer el propio control de la enfermedad y minimizar las urgencias. Típicamente, se instruye a los pacientes en calibrar su enfermedad mediante el PEFR y comparar estas lecturas con una escala verde (PEFR: 80-100% de las mediciones personales óptimas), amarilla (40-80%) y roja (< 40%). Las lecturas en la zona amarilla son preocupantes e instan a un aumento en la terapéutica de control de glucocorticoides inhalados u orales, mientras que los números en la zona roja requieren intervención urgente con dosis superiores de glucocorticoides y notificación al médico que lo trata. El plan de acción puede mejorar significativamente la atención sanitaria de los asmáticos (fig. 6-4). En un estudio reciente de casos-control, un plan de acción escrito para el asma redujo el riesgo de muerte por asma en el 70%. La incorporación de glucocorticoides orales en un plan de acción por escrito para el asma redujo el riesgo de muerte por asma en el 90%.

38. Resuma el abordaje actual del tratamiento urgente de un ataque grave de asma.

El asma aguda, grave, refractaria al tratamiento domiciliario, debe tratarse en un área de cuidados intensivos. El tratamiento es de soporte y terapéutico con vigilancia respiratoria intensiva, oxígeno suplementario, iniciación precoz de glucocorticoides sistémicos, salbutamol nebulizado o suministrado por inhaladores presurizados y bromuro de ipratropio y, en ciertos pacientes jóvenes y adultos refractarios, agonistas β_2 parenterales, como adrenalina subcutánea.

39. ¿Qué fármacos se consideran terapéutica de primera línea?

Levosalbutamol aerosolizado, el salbutamol racémico o el salbutamol con bromuro de ipratropio son la terapéutica de primera línea. Se prefiere la terapéutica nebulizada a los inhaladores presurizados en el estado asmático por su facilidad de administración. Habitualmente, se prescriben dosis de 2,5 mg de salbutamol nebulizado, repetidas 2 o 3 veces por hora, o 0,4 mg/kg/h continuamente. La diferencia entre el tratamiento continuo e intermitente con aerosoles es objeto de controversia. Cualquier paciente mayor de 40 años debería tener una monitorización cardíaca estrecha por la posibilidad de taquiarritmias (FC > 120/min) y del dolor torácico cuando se administran en dosis altas de salbutamol (2,5 mg y superiores).

UC Davis Asthma Network

PLAN DE ACCIÓN EN EL ASMA **TELÉFONO DE CONTACTO 24 HORAS: 123-1234**

Mejor flujo máximo personal ____________ Fecha __________

VERDE El flujo máximo está entre _______ y _______ (80-100% del mejor personal)

Plan de tratamiento:

1. Medicación esteroidea antiinflamatoria: ____

   ____ veces/día. Enjuagar la boca.

2. Medicación de mantenimiento: β-agonista de larga duración ______ inhalaciones ______ por día.
3. Medicación de mantenimiento en combinación: ______ inhalación ______ veces/día. Enjuagar la boca.
4. Antileucotrieno: Singulair/Accolate ______ mg ______ al día, por la mañana/por la tarde.
5. Medicación de rescate: ______ a demanda.
6. Otras medicaciones: ______

AMARILLO•••El flujo máximo está entre ______ y ______ (50-80% del mejor personal)

Plan de tratamiento: **Continuar con todas las medicaciones de la ZONA VERDE y**

1. Aumentar/añadir glucocorticoides ______ a ______ veces/día.
2. Utilizar su medicación de rescate ______ inhalaciones cada 1/2 hora hasta tres veces **O**
   Utilizar su nebulizador con ______ cada 1/2 hora hasta tres veces.
3. Prednisona.
   Si su flujo pico es menor de (60%) ______, tomar inmediatamente ______ mg de prednisona en una sola toma.

   O

   Si su flujo máximo está entre (60%) ______ y (70%) ______ y el uso de su medicación de rescate por tres veces no ha ayudado, tomar ______ mg de prednisona en una sola toma.

ROJO•••El flujo máximo es ______ o menor (•50%)

Plan de tratamiento:

1. Tomar ______ mg de prednisona inmediatamente.
2. Utilizar su medicación de rescate ______ inhalaciones cada $^{1}/_{2}$ hora hasta tres veces **O**
   Utilizar su nebulizador con ______ cada 1/2 hora hasta tres veces.

_ _

Firma del médico

Figura 6-4. Plan de acción en el asma de la University of California en la Davis Asthma Network.

El levosalbutamol, 1,25 mg cada 8 horas, se asocia significativamente con un menor número de efectos secundarios cardíacos y puede proporcionar un efecto broncodilatador mejor que el salbutamol racémico, 2,5 mg cada 4-6 horas.

40. ¿Cuál es el mejor predictor de un buen resultado?

Una mejoría precoz en el PEFR o el FEV_1 tras 30 minutos de tratamiento es el predictor más importante de un buen resultado. Si los pacientes no responden al agonista β_2 inhalado, puede administrarse adrenalina, 0,3 ml de una solución 1:1.000 por vía subcutánea, cada 20 minutos, hasta tres dosis, o terbutalina, 0,25 a 0,5 mg por vía subcutánea cada 4 horas. La obstrucción de la vía aérea por la inflamación bronquial y taponamiento mucoso puede evitar un suministro adecuado de agonistas β_2 y de bromuro de ipratropio aerosolizados en el asma grave aguda. En ensayos clínicos recientes, se ha notificado que el montelukast intravenoso tiene beneficio, pero se está a la espera de que la FDA lo apruebe.

41. ¿Cuándo está indicada la intubación endotraqueal?

La intubación endotraqueal con ventilación mecánica está indicada cuando la insuficiencia respiratoria aguda se acompaña de acidosis respiratoria aguda (pH < 7,35), hipercapnia ($PaCO_2$ > 45 mmHg) e hipoxemia (PaO_2 < 60 mmHg) que no mejoran fácilmente con el tratamiento broncodilatador. La indicación de ventilación no invasiva con presión positiva en el asma grave aguda no está clara pero en algunos casos seleccionados evita la necesidad de apoyo ventilatorio invasivo. Claramente, la prevención de los ataques es el mejor de todos los remedios.

PUNTOS CLAVE: LAS DIEZ ACTIVIDADES CLÍNICAS PRINCIPALES EN LA ATENCIÓN A LARGO PLAZO DEL ASMA



1. Establecer el diagnóstico de asma.
2. Clasificar la gravedad del asma.
3. Programar la atención habitual en el seguimiento.
4. Determinar la remisión a atención especializada.
5. Recomendar medidas para controlar los desencadenantes de asma.
6. Tratar o prevenir las afecciones concomitantes.
7. Prescribir medicamentos de acuerdo con la gravedad.
8. Vigilar el uso de agonistas β_2.
9. Desarrollar un plan de tratamiento por escrito.
10. Proporcionar información sistemática sobre el autotratamiento por el paciente.

42. ¿Deberían tratarse todos los asmáticos graves persistentes con la misma dosis de glucocorticoides inhalados?

Las directrices NAEPP, actualizadas en 2002, formulan recomendaciones específicas para las dosis iniciales de la terapéutica de control con glucocorticoides inhalados en el asma leve, moderada y grave persistentes. Por ejemplo, la dosis de 800-1.200 µg/día de fluticasona o su equivalente se recomiendan en la terapéutica inicial del asma persistente grave. La guía escalonada se diseñó para ayudar a los médicos a desarrollar un régimen inicial apropiado en grupos específicos de pacientes y para minimizar el tratamiento insuficiente de los pacientes. Este algoritmo se diseñó para ayudar a los médicos a iniciar el tratamiento en pacientes no tratados. El tratamiento debe individualizarse una vez que han mejorado los síntomas y la función pulmonar. Un estudio reciente patrocinado por los NIH, realizado por la Asthma Clinical Research Network, reveló respuestas muy variables a los glucocorticoides inhalados en el asma persistente. Una mejoría casi máxima en el FEV_1 y en la PC_{20} ocurría con dosis bajas

a intermedias de glucocorticoides inhalados. Las dosis máximas de éstos pueden ser necesarias para controlar el asma persistente grave y las agudizaciones frecuentes. Un objetivo primario en todos los asmáticos es reducir las dosis de glucocorticoides inhalados a la dosis mínima eficaz que controle la enfermedad. Los pacientes con asma persistente grave no deben permanecer indefinidamente con dosis elevadas de glucocorticoides inhalados si se comprueba que un régimen de tratamiento de control que combine dosis de bajas a moderadas de glucocorticoides inhalados y un agonista β_2 de duración larga es igualmente eficaz.

43. ¿Qué tratamiento de control de primera línea debería considerarse en un paciente con asma persistente moderada y grave?

Las directrices NAEPP actualizadas en 2002 subrayan que el régimen de control que combine dosis de bajas a moderadas de glucocorticoides inhalados más un agonista β_2 de duración larga es igual o más eficaz para mantener el control del asma que únicamente las dosis altas de glucocorticoides inhalados. Esta afirmación viene apoyada por varios ensayos clínicos recientes que muestran que el régimen de combinación mejora más la calidad de vida y los síntomas y disminuye más eficazmente el número de agudizaciones. Esta recomendación concuerda con aquella que minimiza la dosis de glucocorticoides inhalados por los posibles, pero todavía no probados, efectos secundarios a largo plazo de los glucocorticoides inhalados en dosis elevadas.

44. ¿Cuáles son las indicaciones más importantes de los inhibidores de los leucotrienos?

Los antagonistas del receptor de leucotrienos, montelukast y zafirlukast, y el inhibidor de la 5-lipoxigenasa, zileutón, han avanzado significativamente el tratamiento del asma. Estos agentes antiinflamatorios bloquean los efectos deletéreos de los leucotrienos específicos. Las indicaciones más importantes de estos fármacos son el asma sensible al ácido acetilsalicílico y el asma inducida por ejercicio.

45. ¿En qué otras ocasiones pueden utilizarse los fármacos bloqueantes de los leucotrienos?

Los asmáticos con control difícil en los que es necesario disminuir la dosis de glucocorticoides o requieren un aumento de terapéutica con agonistas β_2 a pesar de los glucocorticoides apropiados pueden beneficiarse de la adición de un inhibidor de los leucotrienos. Además, los pocos pacientes que son incapaces de realizar adecuadamente el tratamiento con inhalador presurizado también pueden beneficiarse de estos fármacos orales. En general, los fármacos bloqueantes de leucotrienos, solos, no son tan eficaces como los glucocorticoides inhalados en el tratamiento del asma persistente moderada. Recientemente, los antagonistas de los leucotrienos fueron aprobados en el tratamiento de la rinosinusitis alérgica. Estas medicaciones pueden considerarse en el asma atópica o en el asma leve persistente y como apoyo a los glucocorticoides inhalados en el asma moderada y grave persistentes.

46. Explique el beneficio de los inhaladores de polvo seco.

Los dispositivos de polvo seco, activados por la respiración, están disponibles con glucocorticoides inhalados y medicaciones broncodilatadoras, y las formulaciones en combinación se fabricarán pronto. Su acogida se ha visto favorecida entre los pacientes y los médicos por su facilidad de uso y la eliminación de los inhaladores presurizados que contienen CFC. Los inhaladores de polvo seco pueden beneficiar a los pacientes incapaces de dominar la coordinación mano-respiración de un inhalador presurizado y mejoran el depósito del fármaco en la vía aérea en muchos pacientes con mala técnica con los inhaladores presurizados. Además,

el contador automático de dosis y la presentación simple de los inhaladores de polvo seco los hacen atractivos para los pacientes y los médicos. Sin embargo, lo mismo que con los inhaladores presurizados, el éxito del suministro con inhaladores de polvo seco al aparato respiratorio inferior todavía depende, en gran medida, del esfuerzo del paciente.

47. ¿Qué produce los despertares nocturnos en los pacientes asmáticos?

Los síntomas nocturnos de la interrupción del sueño, la tos y las sibilancias son signos de asma mal controlada. La cronobiología del asma en los adultos y niños está bien documentada. Típicamente, el PEFR disminuye significativamente entre las 2 y las 6 de la madrugada por una disminución natural en las catecolaminas y corticosteroides circulantes y en un aumento del tono vagal.

48. ¿Cómo pueden controlarse mejor los despertares nocturnos?

Dado que muchas medicaciones pierden su efecto en estas horas, los síntomas nocturnos a menudo son difíciles de controlar. Una medida apropiada es cambiar a una dosis de glucocorticoides inhalados en las horas de la tarde, añadir un agonista β_2 inhalado de duración larga o un broncodilatador anticolinérgico, o probar un inhibidor de leucotrienos o una teofilina antes de que el paciente se vaya a dormir. A menudo es necesario un abordaje escalonado, y si una determinada intervención no mejora los síntomas, debería añadirse otro fármaco a la pauta.

49. ¿Cuáles son los efectos del embarazo sobre el asma?

El asma es la neumopatía que se encuentra con más frecuencia en el embarazo. Aproximadamente el 1% de los embarazos se complica con asma y 1 de cada 500 mujeres embarazadas experimentan consecuencias de riesgo mortal. En general, aproximadamente un tercio de las mujeres embarazadas tienen empeoramiento del asma durante la gestación, un tercio continúa igual y un tercio mejora realmente.

50. ¿Debería evitarse alguna medicación concreta durante el embarazo?

Los fármacos habitualmente utilizados para tratar el asma se clasifican, generalmente, como de categoría B (sin evidencia de riesgo en humanos) o C (no puede descartarse el riesgo). Tres excepciones son la triamcinolona y la adrenalina subcutánea, que pertenecen a la categoría D (evidencia de riesgo), y el metotrexato, que es de la categoría X (absolutamente contraindicado en el embarazo) (tabla 6-2). Es de importancia que, ante una agudización, las asmáticas embarazadas deberían tratarse con glucocorticoides sistémicos, a pesar de la asociación conocida entre el uso crónico de glucocorticoides sistémicos en dosis moderadas y el parto prematuro y el bajo peso al nacimiento. La morbilidad y la mortalidad por asma son de bastante mayor riesgo para la madre y el feto que un ciclo corto de glucocorticoides orales.

51. ¿Cuándo deberían prescribirse antibióticos en las exacerbaciones agudas de asma?

Los desencadenantes habituales de las exacerbaciones agudas del asma incluyen la exposición a alérgenos (p. ej., ácaros, hongos, pólenes, gatos), las infecciones víricas y el ejercicio. La evidencia sugiere que las infecciones víricas del aparato respiratorio alto, por ejemplo rinovirus, producen > 80% de las agudizaciones de asma en los adultos. La necesidad de diagnóstico por radiografía torácica o de tratamiento de las agudizaciones con antibióticos es muy poco frecuente. Las guías 2002 NAEPP establecen que los antibióticos no están indicados en el tratamiento de las exacerbaciones agudas del asma excepto cuando las afecciones concurrentes determinan tal uso. Las indicaciones para el uso de antibióticos incluyen la

TABLA 6-2. • CATEGORÍA DE CALIFICACIONES PARA FÁRMACOS ANTIASMÁTICOS INTRAUTERINOS DURANTE EL EMBARAZO (FDA)

Fármaco	Categoría	Fármaco	Categoría
Broncodilatador		**Glucocorticoides inhalados**	
Salbutamol	C	Beclometasona	C
Metaproterenol	C	Budesonida	C
Salmeterol	C	Flunisolida	C
Terbutalina	B	Fluticasona	C
Teofilina	C	Triamcinolona	D
Adrenalina	D	Prednisona	C
No glucocorticoides		**Antileucotrienos**	
Cromoglicato	B	Montelukast	B
Nedocromil	B	Zafirlukast	B
		Zileutón	C
Citotóxicos		**Anticolinérgicos**	
Metotrexato	X	Ipratropio	B
Ciclosporina	C	Tiotropio	C

A: estudios controlados no demuestran riesgo para el feto; B: ausencia de evidencia de riesgo en humanos; C: no puede descartarse el riesgo; D: evidencia positiva de riesgo para el feto; X: contraindicación absoluta durante el embarazo.

sinusitis piógena aguda concomitante o la bronquitis bacteriana aguda en pacientes con EPOC subyacente. En general, el tratamiento se enfoca en glucocorticoides apropiados y terapéutica broncodilatadora y la evitación de los desencadenantes. Sin embargo, los ensayos recientes han mostrado el beneficio del tratamiento con macrólidos (claritromicina, 1.000 mg/día durante 6 semanas o su equivalente) en algunos asmáticos graves que tienen evidencia serológica de *Chlamydia pneumoniae* o *Mycoplasma pneumoniae*.

52. ¿Qué terapéuticas futuras pueden ser útiles dirigidas a los mediadores de la inflamación?

Las terapéuticas futuras se dirigirán a los mediadores específicos que rigen partes de la cascada inflamatoria que se ve en la inflamación crónica de las vías aéreas. Dos ejemplos de este tipo de tratamiento incluyen el desarrollo reciente de un receptor soluble de la interleucina-4 (IL-4) que compite con la unión de la IL-4 y un anti-IL-5. La terapéutica subcutánea con anti-IgE es la más prometedora. Un anticuerpo monoclonal dirigido contra el fragmento Fc de la molécula de inmunoglobulina-E, anti-IgE, ha sido aprobado para el tratamiento del asma moderada y grave en otros países y, recientemente, en Estados Unidos. Los ensayos de distribución aleatoria, controlados, han demostrado que los pacientes tratados con anti-IgE tienen concentraciones séricas de IgE disminuidas, reducción de las necesidades de glucocorticoides controladores, y mejoría de los síntomas. Además, los inhibidores dirigidos a las moléculas inflamatorias de adhesión celular, los factores centrales de transcripción, y los receptores de quimiocinas están en desarrollo. El papel preciso de estos agentes no está claro, pero algunos, particularmente la anti-IgE, probablemente sirvan como apoyos eficaces a los glucocorticoides en los pacientes con asma alérgica.

Busse W, Corren J, Lanier BQ, et al: Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody for the treatment of severe allergic asthma. J Allergy Clin Immunol 108:184-190, 2001.

53. ¿Es eficaz la inmunoterapia en el asma?

En muchos asmáticos atópicos las agudizaciones están desencadenadas por alérgenos ambientales habituales. La NAEPP2 recomienda la inmunoterapia en pacientes cuyo asma está desencadenada por alérgenos inevitables y cuyos síntomas no pueden controlarse completamente con medicación. Este plan de tratamiento debe ser seguido por un alergólogo consultor solamente y no debería entrar en consideración hasta que haya fracasado la terapéutica estándar.

54. ¿Qué aproximaciones no farmacológicas deberían subrayarse en el tratamiento del asma?

Un abordaje completo en el tratamiento del asma incluye recomendaciones para intervenciones no farmacológicas, que deberían dirigirse a unos pocos precipitantes específicos de la enfermedad descubiertos durante la evaluación. Por ejemplo, las pruebas cutáneas con alérgeno o la prueba con radioalergoabsorción (RAST) pueden desvelar una respuesta alérgica intensa a ácaros del polvo doméstico en un determinado paciente. En tal paciente, el tratamiento debería incluir las recomendaciones para minimizar la exposición a los ácaros enfundando las almohadas y los colchones en cubiertas de plástico y pasar el aspirador en la casa frecuentemente. Similarmente, si un paciente tiene una enfermedad concomitante por reflujo gastroesofágico, las recomendaciones deberían incluir la evitación de alimentos especiados y las pequeñas tomas de comida durante la noche y elevar el cabezal de la cama. Lo mismo que con cualquier programa de tratamiento de una enfermedad crónica, a menudo es necesario revisar el estilo de vida para controlar adecuadamente el asma persistente.

PÁGINAS WEB



1. Allergy and Asthma Network/Mothers of Asthmatics: www.aanma.org
2. Asthmamoms: www.asthmamoms.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Abramson MJ, Bailey MJ, Couper F, et al: Are asthma medications and management related to deaths from asthma? Am J Respir Crit Care Med 163:12–18, 2001.
2. American Thoracic Society: Guidelines for methacholine challenge and exercise challenge testing. Am J Respir Crit Care Med 161:309–329, 2000.
3. Barnes PJ: Mechanisms of glucocorticoids in asthma. Am J Respir Crit Care Med 154:S21–S26, 1996.
4. Bousquet J, Jeffrey PK, Busse WW, et al: State of the Art. Asthma: From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. Am J Respir Crit Care Med 161:1720–1745, 2000.
5. Brightling CE, Bradding P, Symon FA, et al: Mast-cell infiltration of airway smooth muscle in asthma. N Engl J Med 346:1699–1705, 2002.
6. Busse W, Corren J, Lanier BQ, et al: Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody for the treatment of severe allergic asthma. J Allergy Clin Immunol 108:184–190, 2001.
7. Camargo CA, Smitline HA, Malice M-P, et al: A randomized controlled trial of intravenous montelukast in acute asthma. Am J Respir Crit Care Med 167:528–533, 2003.

8. Centers for Disease Control and Prevention: Key clinical activities for quality asthma care: Recommendations of the National Asthma Education and Prevention Program. MMWR 52(RR-6):1–8, 2003.
9. Corbridge TC, Hall JB: The assessment and management of adults with status asthmaticus. Am J Respir Crit Care Med 151:1296–1316, 1995.
10. Doerschug KC, Peterson MW, Dayton CS, et al: Asthma guidelines. An assessment of physician understanding and practice. Am J Respir Crit Care Med 159:1735–1741, 1999.
11. Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM: Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. N Eng J Med 340:197–206, 1999.
12. Israel E, Drazen JM, Liggett SB, et al: The effect of polymorphisms on the β2 adrenergic receptor on the response to regular use of albuterol in asthma. Am J Respir Crit Care Med 162:75–80, 2000.
13. Nelson HS, Bensch G, Pleskow WW, et al: Improved bronchodilation with levalbuterol compared with racemic albuterol in patients with asthma. J Allergy Clin Immunol 102:943–952, 1998.
14. Soler M, Matz J, Townley R, et al: The anti-IgE omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthma. Eur Respir J 18: 254–261, 2001.
15. Sont JK, Willems LNA, Bel EH, et al: Clinical control and histopathologic outcome of asthma when airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. Am J Respir Crit Care Med 159:1043–1051,1999.
16. Szefler S, Martin RJ, King TS, et al: Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. J Allergy Clin Immunol 109:410–418, 2002.
17. Truitt T, Witko J, Halpern M: Levalbuterol compared to racemic albuterol. Efficacy and outcomes in patients hospitalized with COPD or asthma. Chest 123:128–135; 2003.
18. U.S. Department of Health and Human Services, National Asthma Education and Prevention Program: Management of asthma during pregnancy. Bethesda, MD. NHLBI/NIH Publication No. 93–3279A, 1993.
19. U.S. Department of Health and Human Services, The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD): NHLBI/WHO Workshop Report. Executive Summary. NIH Publication No. 2701A, 2001.
20. U.S. Department of Health and Human Services, National Asthma Education and Prevention Program: Executive Summary of the NAEPP Expert Panel Report. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Update on Selected Topics. Bethesda, MD, NIH Publication No. 02–5075, 2002.
21. Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, et al: Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. Am J Respir Crit Care Med 160:1001–1008, 1999.

RINOSINUSITIS

E. Bradley Strong, M.D.

CAPÍTULO 7

1. ¿Qué son los cornetes nasales? ¿Dónde se localizan?

Los cornetes son proyecciones óseas de la pared nasal lateral recubiertas con epitelio seudoestratificado columnar ciliado. Existen tres cornetes nasales: inferior, medio y superior (fig. 7-1). No es común encontrar un cuarto cornete localizado posterosuperiormente respecto del cornete superior. Cuando existe, se denomina «cornete supremo».

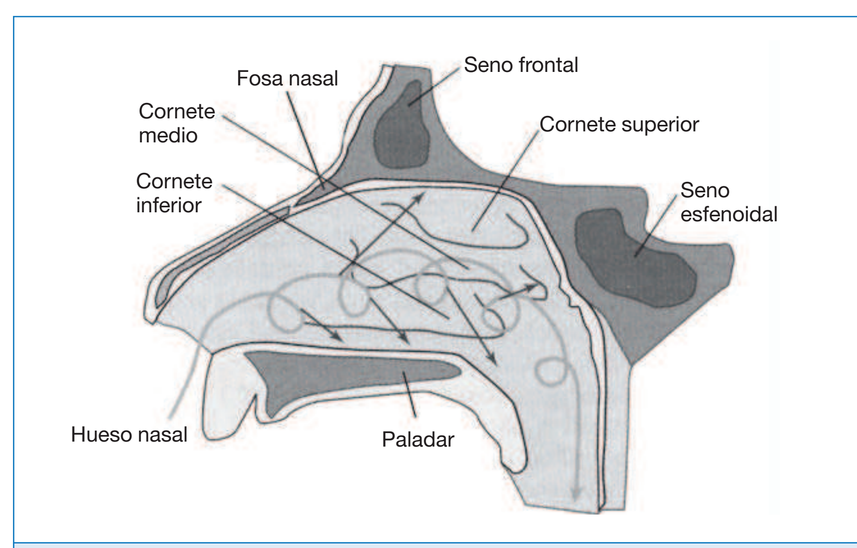


Figura 7-1. Cornetes nasales y estructuras relacionadas. (De Howarth PH: Allergic and nonallergic rhinitis. En Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW, y cols. [eds]: Middleton's Allergy: Principles and Practice, vol. 2, 6th ed. St. Louis, Mosby, 2003, Fig. 76-2, p 1395.)

2. Explique la función de los cornetes nasales.

Los cornetes actúan calentando, humidificando y limpiando el aire inspirado. Cada cornete contiene un plexo venoso que se ingurgita periódicamente, dando lugar a un aumento de la resistencia nasal.

La ingurgitación ocurre de forma alternante de ambos lados de la nariz, con frecuencias variables (de horas a días). Se cree que este «ciclo nasal» permite que un lado de la nariz «descanse» mientras que el contralateral «trabaja». Los pacientes a menudo notan estos cambios y pueden percibirlos como anormales. Por lo general, una explicación breve alivia cualquier ansiedad.

3. ¿Qué son los meatos superior, medio e inferior?
Los meatos superior, medio e inferior son pasajes aéreos localizados por debajo del cornete del mismo nombre.

4. ¿Qué senos drenan en el meato superior?
En el meato superior drenan las celdas aéreas etmoidales.

5. ¿Qué senos drenan en el meato medio?
El meato medio contiene los agujeros de múltiples senos. El agujero del seno maxilar está localizado en la pared lateral nasal y, generalmente, tiene menos de 2 mm de diámetro. El agujero maxilar normal no es visible con endoscopia nasal porque la apófisis unciforme lo oscurece. Los agujeros accesorios del seno maxilar pueden estar localizados posteriormente a los agujeros verdaderos y, por lo general, pueden visualizarse. El seno frontal también drena en el meato medio a través del receso o conducto frontonasal. Finalmente, las celdas aéreas etmoidales anteriores son senos con forma de panal de abeja que drenan en el meato medio. Cada célula aérea etmoidal tiene una vía de drenaje individual al meato medio. Las aperturas son demasiado numerosas y variables para detallarlas anatómicamente.

6. ¿Qué senos drenan en el meato inferior?
En el meato inferior drena el aparato nasolagrimal. El conducto nasolagrimal va desde la fosa lagrimal, a través del hueso maxilar, y sale al tercio anterior del meato inferior. La obstrucción del meato inferior puede dar lugar a epífora (lagrimeo).

7. ¿Qué es el complejo osteomeatal (COM)?
El COM (también denominado unidad osteomeatal) se localiza en el tercio anterior del meato medio. Es la vía final común de drenaje de los senos frontales, etmoidal anterior, y maxilar. Por lo tanto, es importante explorar esta área cuando se hace endoscopia nasal. El edema de la mucosa, los pólipos nasales y la cicatrización postoperatoria pueden obstruir el COM lo que origina rinosinusitis.

8. ¿Dónde está el agujero de drenaje del seno esfenoidal?
El seno esfenoidal drena en el receso esfenoetmoidal localizado en el pico del esfenoides, lateralmente al tabique y medial respecto del cornete superior.

9. ¿Dónde está localizado el bulbo olfatorio?
El bulbo olfatorio está localizado en la fosa craneal anterior, justo por encima del techo del hueso nasal (lámina cribosa). Las fibras sensoriales del bulbo olfatorio atraviesan la lámina cribosa y penetran en la cavidad nasal. Las moléculas odorantes penetran en las fosas nasales y estimulan el bulbo olfatorio. Los pólipos nasales pueden obstruir el flujo nasal normal y producir una disminución o ausencia del sentido del olfato (hiposmia/anosmia). Dado que el sentido del olfato está integrado con el gusto, los pacientes con hiposmia/anosmia a menudo se quejan de sentir poco gusto.

10. Defina los términos agudo, subagudo y crónico según se aplican a la rinosinusitis.
Rinosinusitis **aguda:** infección de senos que dura menos de 4 semanas.
Rinosinusitis **subaguda:** infección de senos que dura de 3 semanas a 3 meses.
Rinosinusitis **crónica:** infección de senos que dura 3 meses o más.

11. ¿Qué otros términos se utilizan menos habitualmente para describir la rinosinusitis?

Rinosinusitis aguda recurrente: más de cuatro episodios de rinosinusitis aguda por año, durando cada uno 7-10 días, con ausencia de síntomas en los intervalos.

Exacerbaciones agudas de rinosinusitis crónica: empeoramiento súbito de los síntomas de rinosinusitis crónica que regresan a la situación basal después del tratamiento.

Baroody FM: Rhinosinusitis. In Lichtenstein LM, Busse WW, Geha RS (ed): Current Therapy in Allergy, Immunology, and Rheumatology, 6th ed. St. Louis, Mosby, 2004, pp 25-30.

12. ¿Cómo se diagnostica la rinosinusitis?

Es extremadamente importante una anamnesis completa y precisa en el diagnóstico de la rinosinusitis dado que la exploración física puede ser normal incluso en el caso de una infección activa.

Hadley JA, Schaefer SD: Clinical evaluation of rhinosinusitis: History and physical examination. Otolaryngol Head Neck Surg 117(Suppl):S8-S11, 1997.

PUNTOS CLAVE: VISIÓN GENERAL DE LA SINUSITIS



1. Las infecciones víricas del aparato respiratorio alto son la causa más frecuente de rinosinusitis bacteriana aguda.
2. La rinitis medicamentosa es secundaria a una sobredosis de vasoconstrictores tópicos.
3. Los senos normales son cavidades llenas de aire con agujeros de solamente 1-2 mm de diámetro.
4. El microorganismo más habitual que produce rinosinusitis bacteriana crónica es el estafilococo coagulasa-negativo.

13. ¿Qué síntomas son fuertemente indicativos de rinosinusitis?

- Presión/dolor facial.
- Obstrucción nasal.
- Rinorrea purulenta.
- Hiposmia/anosmia.
- Fiebre (rinosinusitis aguda).
- Dolor dental (rinosinusitis aguda).

14. Exponga el diagnóstico diferencial de la presión/dolor facial.

Mientras que los síntomas de dolor/presión facial son *compatibles* con rinosinusitis, el diagnóstico diferencial de la presión/dolor facial es muy amplio. También incluye lesiones intracraneales (p. ej., tumores, hematoma, infección), neuralgia del nervio craneal periférico, migraña, hipertensión, cefalea por tensión muscular, anomalías orbitarias (estiramiento ocular, glaucoma), lesiones del oído (otitis media, mastoiditis), disfunción de la articulación temporomandibular y síndrome miofacial. Sin embargo, cuando la presión/dolor facial está presente en combinación con otros síntomas mayores de rinosinusitis, se convierte en un hallazgo de la historia clínica muy sugestivo.

15. ¿Qué características de la obstrucción nasal es importante aclarar?

La obstrucción nasal es una queja común en los pacientes con rinosinusitis, pero la naturaleza y cronología de la obstrucción deben aclararse. La obstrucción nasal secundaria a una infección es, por lo general, bilateral y relativamente simétrica. Ocurre durante una infección activa y se resuelve cuando se elimina la infección. Otros tipos de obstrucción son más constantes. La desviación del tabique, habitualmente, conlleva una obstrucción unilateral, fija. Los pólipos nasales, generalmente, son bilaterales y lentamente progresivos. El colapso dinámico de la válvula nasal puede ser unilateral o bilateral pero se alivia con la lateralización del ala nasal con una torunda o lateralizando el ala con presión digital en la mejilla.

16. Exponga el papel de la secreción nasal purulenta en el diagnóstico de la rinosinusitis.

La secreción nasal purulenta en el meato medio es muy sugestiva de rinosinusitis. Los cuerpos extraños pueden producir secreciones nasales purulentas en los niños, pero esta secreción habitualmente se localiza en una fosa nasal. Las secreciones purulentas deberían cultivarse siempre que sea posible. Desgraciadamente, los cultivos nasales «ciegos» con una lámpara de cabeza son notoriamente poco fiables. Se requiere el guiado endoscópico para obtener cultivos fiables del meato medio.

17. ¿De qué manera la hiposmia y la anosmia son útiles para aclarar el diagnóstico diferencial?

La hiposmia y la anosmia son habituales en la poliposis nasal. Pero también el edema de la mucosa debido a la rinosinusitis puede dar lugar a un flujo aéreo disminuido y obstrucción de las moléculas odorantes, de tal manera que no alcanzan el bulbo olfatorio localizado por encima del techo nasal (lámina cribosa).

18. ¿Qué síntomas son moderadamente sugestivos de rinosinusitis?

Los síntomas enumerados a continuación apoyan el diagnóstico de rinosinusitis solamente cuando están presentes en asociación con otros síntomas mayores.

- La cefalea generalizada puede ser un síntoma de rinosinusitis, pero no es frecuente cuando faltan otros síntomas de rinosinusitis (véase anteriormente, en *presión/dolor facial*).
- Halitosis. Las secreciones nasales purulentas pueden producir halitosis. Con más frecuencia, los pacientes se quejan de olor nasal fétido.
- Astenia.
- Tos. La secreción nasal purulenta y la secreción retronasal pueden producir tos. Los pacientes con asma o bronquitis subyacentes tienen el riesgo de agudizaciones de su neumopatía.

19. ¿Cuáles son los síntomas más habituales de la rinosinusitis pediátrica?

La rinosinusitis pediátrica a menudo es difícil de valorar. Los niños con frecuencia proporcionan una historia menos detallada con más síntomas atípicos. La queja más frecuente incluye tos crónica, rinorrea y congestión nasal.

20. ¿Cuáles son las causas más comunes de rinosinusitis bacteriana aguda en niños?

La infección vírica del aparato respiratorio alto y el cuerpo extraño nasal.

21. ¿Cuáles son las enfermedades más habituales que predisponen a los adultos a padecer rinosinusitis?

- Las infecciones víricas de aparato respiratorio alto (probablemente, la causa más frecuente de rinosinusitis bacteriana aguda). Las infecciones víricas producen edema mucoso

nasal difuso, obstrucción de los agujeros sinusales, mal aclaramiento mucociliar e hipercrecimiento bacteriano.
- La rinitis alérgica (da lugar a edema de mucosa, obstrucción de los agujeros y predisposición a rinosinusitis bacteriana).
- La rinosinusitis medicamentosa (secundaria al uso excesivo de vasoconstrictores tópicos).
- Los trastornos genéticos (p. ej., fibrosis quística, síndrome del cilio inmóvil).
- Las enfermedades inmunológicas (p. ej., deficiencia de IgA).
- Las anomalías anatómicas (p. ej., desviación septal o concha bullosa [cornete medio aireado]).
- Enfermedades neoplásicas (p. ej., pólipos benignos, papiloma invertido).

22. Exponga la fisiopatología de la rinosinusitis bacteriana.

Los senos normales son cavidades llenas de aire con pequeños agujeros (1-2 mm) para su drenaje. El revestimiento nasal segrega moco e IgA. El moco absorbe cualquier materia particulada o bacterias y la IgA ofrece una barrera inicial ante la infección bacteriana. Los cilios baten hacia los agujeros naturales y mueven cualquier material extraño hacia la cavidad nasal.

Cuando hay una obstrucción de los agujeros, empieza un ciclo infeccioso. El moco se detiene y se hace espeso, el pH y la función ciliar disminuyen, y hay edema de la mucosa y, como resultado de todo ello, un hipercrecimiento bacteriano. La respuesta inmunitaria local puede agudizar la obstrucción del agujero aumentando aún más el edema de la mucosa.

23. Resuma el diagnóstico diferencial de pacientes que manifiestan molestias sinusales.

- Infección vírica del aparato respiratorio alto.
- Rinitis alérgica.
- Rinitis inespecífica.
- Rinitis medicamentosa.
- Desviación del tabique nasal.
- Rinosinusitis bacteriana.

24. ¿Por qué debería preocupar la rinosinusitis maxilar unilateral?

La rinosinusitis es, por lo general, una enfermedad de la mucosa que afecta a los senos. En tanto que algunas cavidades sinusales aisladas pueden respetarse, no es frecuente tener rinosinusitis maxilar unilateral. Cuando ocurre esto, debe tomarse en consideración un proceso neoplásico. El diagnóstico diferencial incluye lesiones benignas y también malignas. Por lo tanto, la rinosinusitis maxilar aislada debe considerarse como resultado de una lesión maligna obstructiva hasta que no se demuestre lo contrario.

25. ¿Cuáles son las tres causas habituales de cefalea no rinogénica?

La alteración de la articulación temporomandibular (ATM), la cefalea migrañosa y la cefalea muscular tensional. En tanto que el dolor de la ATM y la cefalea pueden confundirse con la rinosinusitis, no se asocian con otros síntomas de ésta, y la cronología no es compatible con una etiología infecciosa.

26. Describa los síntomas de la alteración de la ATM.

La alteración de la ATM es una causa muy frecuente de dolor facial que puede confundirse con dolor sinusal. Por lo general, el dolor de la ATM se localiza en la articulación o en el oído, puede referirse al maxilar, la órbita, las sienes, el vértex, la mastoides y el cuello. Los pacien-

tes pueden manifestar molestia aislada del seno maxilar, que se confunde con una rinosinusitis. Por lo tanto, el dolor facial sin otros síntomas mayores de rinosinusitis debería suscitar la sospecha de alteración de la ATM.

27. Describa los síntomas clásicos de las cefaleas migrañosas.
Los síntomas clásicos de la migraña incluyen un breve período prodrómico con irritabilidad, cambios visuales o parestesias. Se sigue de cefalea intensa, náuseas y fotofobia. La cefalea en racimos es una variante de migraña. Incluye dolor intenso, agudo, periorbitario que se asocia con constricción pupilar homolateral, vasodilatación local, rinorrea y lagrimeo.

28. Describa los síntomas de la cefalea por tensión muscular.
Las cefaleas por tensión/estrés muscular son muy frecuentes. A menudo, empiezan en el occipucio u hombros y se irradian al área frontoorbitaria.

29. Enumere cuatro causas habituales de obstrucción nasal, además de la rinosinusitis.
La rinitis medicamentosa, la rinitis alérgica, la rinitis vasomotora no alérgica y la desviación del tabique nasal.

30. ¿Qué produce la rinitis medicamentosa? ¿Cómo se trata?
La rinitis medicamentosa es el resultado del uso prolongado de *sprays* de vasoconstrictores tópicos (oximetazolina, fenilefrina). Estos fármacos simpaticomiméticos producen vasoconstricción marcada de los plexos venosos en los cornetes nasales. En tanto que proporcionan un aumento a corto plazo del flujo aéreo nasal, el resultado final es una vasodilatación de rebote y obstrucción nasal. El uso continuado durante más de 7-10 días puede originar inflamación crónica y adicción. El eje principal del tratamiento es el *spray* con glucocorticoides nasales. El *spray* con glucocorticoides nasales debería aplicarse diariamente durante 1 semana y, entonces, interrumpir el descongestivo tópico. Para algunos pacientes puede ser más fácil la interrupción del uso del descongestivo tópico en una fosa nasal y luego en la otra. Pueden estar indicados los glucocorticoides sistémicos en los casos más graves.

PUNTOS CLAVE: LAS CINCO CAUSAS MÁS FRECUENTES DE OBSTRUCCIÓN NASAL 

1. Rinosinusitis.
2. Rinitis medicamentosa.
3. Rinitis alérgica.
4. Rinitis vasomotora.
5. Desviación del tabique nasal.

31. ¿Cómo se trata la rinitis alérgica?
La rinitis alérgica es una causa habitual frecuente de obstrucción nasal. Los alérgenos inhalados dan lugar a hipertrofia crónica de los cornetes y reducción del flujo aéreo nasal. Los tratamientos habituales incluyen glucocorticoides nasales tópicos, antihistamínicos tópicos y sistémicos, cromoglicato sódico e inmunoterapia. La reducción quirúrgica de los cornetes

inferiores puede aumentar el flujo nasal en los casos refractarios. Desgraciadamente, la hipertrofia de cornetes puede recurrir lentamente en una minoría de pacientes (en meses a años).

Howarth PH: Allergic and nonallergic rhinitis. In Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW, et al (eds): Middleton's Allergy: Principles and Practice, vol. 2, 6th ed. St. Louis, Mosby, 2003, pp 1391-1411.

32. ¿Qué produce la rinitis vasomotora no alérgica?

La rinitis vasomotora no alérgica es un término mal definido que se refiere a la obstrucción y rinorrea nasal crónica. Las causas habituales incluyen embarazo, rinitis inducida por temperatura y rinitis idiopática. El tratamiento, generalmente, es sintomático e incluye *sprays* de glucocorticoides nasales o de ipratropio.

33. ¿Cuáles son los síntomas de la desviación del tabique nasal? ¿Cómo se trata?

La desviación del tabique nasal generalmente produce una obstrucción nasal unilateral, fija. Sin embargo, es frecuente observar una desviación del tabique en forma de S que da lugar a obstrucción nasal bilateral, fija. El tratamiento inicial incluye el *spray* nasal de glucocorticoides. La obstrucción significativa refractaria a glucocorticoides nasales puede requerir cirugía.

34. ¿Cuál es la causa más frecuente de anosmia/hiposmia?

La causa definible más frecuente de anosmia/hiposmia es la enfermedad de los senos paranasales (p. ej., pólipos nasales, rinosinusitis). Un número igual de pacientes tendrán una etiología idiopática. El traumatismo craneal también es una causa frecuente.

35. ¿Qué microorganismos producen con más frecuencia rinosinusitis bacteriana aguda?

Tradicionalmente, se enseña que *Streptococcus pneumoniae* (20-35%), *Haemophilus influenzae* (6-26%), y *Moraxella catarrhalis* (2-10%) son los microorganismos más habituales que producen rinosinusitis bacteriana aguda. Los anaerobios y *Staphylococcus aureus* son responsables del 0-8% de los casos. Los cultivos para virus son difíciles de obtener, y la incidencia exacta de la rinosinusitis vírica no está claramente definida.

36. ¿Qué microorganismos producen más habitualmente rinosinusitis bacteriana crónica?

- Estafilococos coagulasa-negativos: 24-80%.
- *Staphylococcus aureus*: 9-33%.
- Anaerobios: 0-8%.
- *Streptococcus pneumoniae*: 0-7%.

Los microorganismos grampositivos y anaerobios son los más frecuentes en la rinosinusitis crónica. Sin embargo, los anaerobios son difíciles de cultivar, y es difícil cuantificar su incidencia exacta.

37. ¿Qué senos se afectan más habitualmente en la rinosinusitis bacteriana aguda?

Los senos maxilares son los más habitualmente afectados, seguidos de los frontales y los etmoidales. No es frecuente la rinosinusitis esfenoidal aislada.

38. ¿Existe una relación causal entre rinitis alérgica y rinosinusitis?

La evidencia que apoya una relación causal directa es conflictiva. Sin embargo, existe una asociación creciente de rinitis alérgica en pacientes con rinosinusitis crónica y la rinosinusitis

bacteriana aguda es más frecuente en adultos con rinitis alérgica. La concordancia de alergia y rinosinusitis crónica oscila entre el 25 y el 50%. Existe una mayor asociación en la población pediátrica, y los estudios pediátricos refieren una mayor incidencia.

39. ¿Qué patógeno fúngico produce más frecuentemente rinosinusitis?
Aspergillus fumigatus.

40. ¿Cómo se clasifica la rinosinusitis fúngica?
Como rinosinusitis fúngica fulminante aguda o como rinosinusitis fúngica crónica indolente.

41. Exponga las características y el tratamiento de la rinosinusitis fúngica fulminante.
La rinosinusitis fúngica fulminante aguda es una infección fúngica rápidamente invasiva, de riesgo vital, que se observa en huéspedes inmunodeprimidos. La familia de hongos que produce esta enfermedad con mayor frecuencia es la *mucoraceae*. La rinosinusitis fúngica o fulminante aguda requiere desbridamiento quirúrgico agresivo con un margen de tejido normal y terapéutica sistémica antifúngica (anfotericina B). Las tasas de mortalidad se han reducido desde más del 90% antes de la década de 1970 a menos del 20% hoy día.

42. ¿Qué es la rinosinusitis fúngica crónica indolente? ¿Cómo se trata?
La rinosinusitis fúngica crónica indolente se da en un huésped inmunocompetente, no atópico. El género más comúnmente implicado es *Aspergillus*. Puede haber invasión tisular. El tratamiento más apropiado es el desbridamiento quirúrgico conservador y la terapéutica antifúngica sistémica (p. ej., fluconazol).

43. ¿Qué es un ovillo fúngico?
Un ovillo fúngico es el resultado de una infección fúngica prolongada en un huésped inmunocompetente, no atópico. El patógeno fúngico más frecuente es el género *Aspergillus*. El ovillo fúngico, habitualmente, es unilateral y se localiza en el seno maxilar. No hay invasión tisular. La terapéutica más apropiada es el desbridamiento quirúrgico y la aireación de la cavidad sinusal.

44. ¿Qué es la rinosinusitis alérgica fúngica?
La rinosinusitis alérgica fúngica es el resultado de una respuesta inflamatoria de la mucosa nasal a un alérgeno fúngico (más habitualmente los géneros *Aspergillus* y *Bipolaris*). El huésped es inmunocompetente y atópico. Generalmente, no se observa hipercrecimiento, ni invasión fúngica. El tratamiento más apropiado no está definido claramente pero, probablemente, incluya desbridamiento quirúrgico y antifúngicos sistémicos, así como aerosoles tópicos y sistémicos. No está claro el papel de la inmunoterapia.

45. ¿Cuáles son los componentes clave de la exploración rinoscópica anterior?
En tanto que la anamnesis es extremadamente importante en el diagnóstico de la rinosinusitis, la rinoscopia anterior, probablemente, es la parte más importante de la exploración física. La rinoscopia anterior puede hacerse con un otoscopio o con un espéculo nasal y un espejo de cabeza. El otoscopio ofrece un campo de visión más estrecho pero proporciona una ampliación de la bóveda nasal posterior. El espéculo nasal ofrece un examen más completo de la cavidad nasal anterior. Las estructuras que habitualmente pueden visualizarse incluyen: 1) los cornetes inferior y medio; 2) los meatos inferior y medio, y 3) el tabique nasal. Debe documentarse cualquier evidencia de poliposis nasal, hipertrofia de cornetes, hemorragia nasal, lesiones de la mucosa o secreción mucopurulenta.

46. ¿Cómo funciona la transiluminación? ¿Es eficaz?

La transiluminación funciona asumiendo que los senos llenos de líquido transmiten menos luz que los senos llenos de aire. Los senos maxilares pueden transiluminarse instruyendo al paciente para que rodee los labios sobre una fuente de luz colocada en la boca. Pueden valorarse los lados izquierdo y derecho del seno frontal colocando la fuente de luz en la zona inferomedial de cada reborde supraorbitario. Desgraciadamente, no todos los senos son simétricos y se ha demostrado que la transiluminación no se correlaciona bien con otros estudios diagnósticos.

47. ¿Es superior la rinofibroscopia a la rinoscopia anterior estándar?

Sí. La fibroendoscopia nasal permite examinar estrechamente toda la fosa nasal. Los fibroendoscopios rígidos o flexibles pueden pasarse desde el vestíbulo nasal a la coana. Aunque la exploración es monocular, puede realizarse un examen más completo de los cornetes, meatos, coana y tabique. Tras la cirugía sinusal endoscópica, a menudo es posible la visualización directa de los senos etmoidales, maxilares, frontales y esfenoidales.

48. ¿Son eficaces los cultivos nasales?

Sí. Sin embargo, son muy dependientes de la técnica y deben obtenerse apropiadamente. Los cultivos tomados a ciegas o con rinoscopia anterior no son fiables y, a menudo, están contaminados con flora del vestíbulo nasal. Los cultivos fiables requieren la colocación endoscópica de un hisopo de cultivo puesto directamente en el meato medio sin tocar otras áreas de la mucosa nasal.

49. ¿Son eficaces las radiografías simples de senos?

En algunos casos. Una anamnesis completa y una exploración física permiten, por lo general, realizar el diagnóstico de rinosinusitis aguda. Las radiografías simples habitualmente no son necesarias; pueden pedirse para confirmar un diagnóstico dudoso, pero una vez que se ha hecho el diagnóstico, la radiografía rara vez cambia el plan de tratamiento. Los senos maxilares pueden valorarse en una proyección de Water, y el seno frontal puede visualizarse en una radiografía lateral del cráneo. La valoración de los senos etmoidales, senos esfenoidales y el complejo osteomeatal es difícil. Los hallazgos radiográficos clásicos que indican una rinosinusitis incluyen el engrosamiento de la mucosa, los niveles hidroaéreos y la opacificación sinusal.

50. ¿Cuándo está indicada una tomografía computarizada (TC) de los senos?

La TC se considera actualmente la prueba de referencia para diagnosticar una rinosinusitis. Generalmente, se reserva para los pacientes con rinosinusitis crónica debido al coste y la exposición a la radiación. Las TC suministran información diagnóstica y terapéutica de los senos. Desde el punto de vista diagnóstico, la TC puede documentar con precisión el grado de engrosamiento de la mucosa, la opacificación sinusal y la enfermedad polipoidea. Terapéuticamente, la TC preoperatoria documenta la anatomía de la base del cráneo, la pared orbitaria y el complejo osteomeatal.

51. Exponga el momento de hacer una TC sinusal.

El momento de realizar una TC sinusal debe considerarse cuidadosamente. A menudo, se pide una TC sinusal limitada para documentar inicialmente una sinusitis crónica. La repetición de una TC tras el tratamiento médico máximo (p. ej., un intento intenso para tratar los síntomas de sinusitis crónica) revelará si el paciente responde a la terapéutica médica o es candidato a la cirugía. La sinupatía persistente a pesar de un tratamiento médico máximo es una indicación para la intervención quirúrgica.

52. ¿En qué consiste el tratamiento médico máximo?

El tratamiento médico máximo generalmente implica 4-6 semanas de antibióticos orales, un *spray* nasal con glucocorticoides, tratamiento breve con un descongestivo, glucocorticoides orales y antihistamínicos (cuando están indicados).

53. ¿Cómo puede simplificar el tratamiento médico máximo antes de una TC el algoritmo de tratamiento de la rinosinusitis crónica?

Hay cuatro opciones:

1. Si el paciente sigue con síntomas y tiene una sinupatía significativa en la TC de seguimiento, probablemente es un candidato a cirugía de senos.
2. Si la TC es normal y los síntomas han mejorado, no es necesaria una intervención subsiguiente.
3. Si los síntomas persisten a pesar de una TC normal, se debe cuestionar el diagnóstico de rinosinusitis.
4. Si existe enfermedad significativa en la TC pero el paciente está asintomático, generalmente se indica observación.

54. ¿Qué hallazgos de la TC son indicativos de sinupatía?

- Obstrucción del complejo osteomeatal.
- Engrosamiento circunferencial de la mucosa sinusal.
- Completa opacificación del seno.
- Pólipos o masas nasales.
- Anomalías anatómicas (p. ej., concha bullosa, cornete paradójico, desviación del tabique).

55. ¿Qué signos radiográficos son sugestivos de rinosinusitis fúngica crónica indolente o de ovillo fúngico?

Una cavidad sinusal con edema mucoso periférico y radioopacidad central (de apariencia metálica).

56. ¿Cuándo deben prescribirse los antibióticos en la rinosinusitis aguda?

No existe acuerdo sobre si el tratamiento con antibióticos en la rinosinusitis aguda está indicado. Algunos estudios concluyen que los antibióticos orales reducen la gravedad y duración de los síntomas, mientras que otros no han encontrado efecto. En consecuencia, algunos autores defienden el tratamiento de soporte con descongestivos, mucolíticos, irrigaciones nasales e hidratación. Otros autores defienden una terapéutica antibiótica de primera línea. Un abordaje conservador consiste en tratar la rinosinusitis habitual sintomáticamente durante 7-10 días. Si no hay mejoría de los síntomas o si éstos empeoran, debe iniciarse terapéutica con antibióticos. Los agentes de primera línea usados habitualmente incluyen amoxicilina, trimetoprim-sulfametoxazol, o eritromicina más una sulfamida.

57. ¿Cuál es la duración más apropiada del tratamiento con antibióticos en la rinosinusitis aguda?

La duración de la antibioticoterapia en la rinosinusitis bacteriana aguda también es objeto de debate. Históricamente, se trataba a los pacientes durante 10-14 días. Son pocos los datos clínicos que refutan o apoyan este abordaje. Recientemente, varios estudios han demostrado que un ciclo de 3 días de antibióticos orales es tan eficaz como 10 días de tratamiento. Desgraciadamente, la bibliografía sigue sin aclarar el tema, y la mayoría de los clínicos continúan tratando la rinosinusitis aguda bacteriana durante 10-14 días.

58. ¿Qué elección de antibióticos es la más apropiada en la rinosinusitis crónica?
Los pacientes con rinosinusitis crónica han tenido síntomas durante más de 3 meses y habitualmente los múltiples ciclos de antibióticos de primera línea han fracasado. Existe una mayor incidencia de cocos grampositivos y organismos productores betalactamasa en la rinosinusitis crónica. Por lo tanto, están indicados los antibióticos de segunda línea, como amoxicilina-clavulánico, cefuroxima, levofloxacino y clindamicina.

59. ¿Cuál es la duración más apropiada del tratamiento antibiótico en la rinosinusitis crónica?
La rinosinusitis crónica requiere tratamiento prolongado para la erradicación completa de la enfermedad. Los ciclos breves de antibióticos a menudo proporcionan solamente un alivio sintomático temporal. A menudo es necesario un ciclo prolongado de más de 4-6 semanas en combinación con glucocorticoides y descongestivos para eliminar la infección por completo.

60. ¿Cuál es el tratamiento médico máximo en la rinosinusitis crónica?
El tratamiento médico máximo implica este tipo de tratamiento poco antes de la intervención quirúrgica. En los pacientes con sinupatía refractaria, a menudo consiste en: 1) 4-6 semanas de antibióticos de segunda línea; 2) 4-6 semanas de glucocorticoides nasales tópicos; 3) 2 semanas de descongestivo tópico (con interrupciones breves para evitar la congestión nasal de rebote); 4) 2 semanas de prednisona oral, y 5) un antihistamínico, cuando esté indicado. Si los síntomas persisten a pesar del tratamiento médico máximo, debería considerarse la intervención quirúrgica.

61. ¿Qué riesgos se asocian con los descongestivos tópicos y sistémicos?
El uso prolongado de descongestivos **tópicos** (oximetazolina, fenilefrina) da lugar a una obstrucción de rebote y rinitis medicamentosa. Los fármacos simpaticomiméticos **sistémicos** (pseudoefedrina, fenilefrina y fenilpropanolamina) pueden aumentar significativamente la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea. Debería tenerse precaución cuando se prescriben estos agentes en pacientes con hipertensión y enfermedad coronaria.

62. ¿Son eficaces los antihistamínicos en la rinosinusitis bacteriana no alérgica?
Los antihistamínicos, particularmente los de primera generación, pueden espesar las secreciones mucosas y reducir el transporte mucociliar. Los antihistamínicos están indicados, principalmente, cuando hay un componente alérgico en la rinosinusitis.

63. ¿Qué papel desempeñan los glucocorticoides nasales tópicos en el tratamiento de la rinosinusitis aguda y crónica?
Los glucocorticoides nasales tópicos desempeñan un papel importante en el tratamiento de la rinosinusitis crónica. Reducen el edema de la mucosa, abren los agujeros naturales de los senos y aumentan el drenaje mucociliar. Los glucocorticoides nasales tienen un comienzo de acción lento y, por lo tanto, pueden ser menos eficaces en la rinosinusitis aguda.

64. Comente la función de los glucocorticoides sistémicos en el tratamiento de la rinosinusitis crónica.
Los pacientes cuya rinosinusitis crónica se ha tratado con ciclos breves de antibióticos (1-2 semanas) pueden tener una infección persistente y edema de la mucosa a pesar del tratamiento. La terapéutica antibiótica durante poco tiempo puede reducir brevemente la carga bacteriana, pero la infección «resurge» después de interrumpir los antibióticos. Los glucocorticoides sistémicos actúan reduciendo el edema de la mucosa en los senos paranasales. La combinación de glucocorticoides sistémicos, la administración prolongada de antibióticos

(4-6 semanas) y el tratamiento tópico (glucocorticoides nasales y descongestivos) proporciona al paciente la mayor oportunidad de eliminar una infección crónica.

65. Enumere las contraindicaciones relativas del uso de glucocorticoides sistémicos en el tratamiento de la rinosinusitis crónica.

- Diabetes mellitus.
- Antecedentes psiquiátricos.
- Tuberculosis activa.
- Embarazo.
- Trastorno convulsivo.
- Osteoporosis.
- Insuficiencia cardíaca congestiva.

66. En relación con los senos, ¿cuáles son las indicaciones más frecuentes de remisión a un otorrinolaringólogo?

- Rinosinusitis refractaria a un tratamiento médico máximo.
- Complicación inminente de una rinosinusitis (celulitis orbitaria, meningitis o absceso cerebral).
- Obstrucción nasal fija (desviación del tabique, pólipo, tumor).
- Rinosinusitis asociada con unas enfermedades sistémicas subyacentes.

67. Enumere las indicaciones habituales para la cirugía sinusal endoscópica funcional.

- Sinusitis aguda recurrente con un sitio de obstrucción definido.
- Rinosinusitis crónica refractaria al tratamiento médico.
- Poliposis nasal.
- Obstrucción nasal.
- Rinosinusitis fúngica.
- Mucocele sinusal.
- Complicaciones de la rinosinusitis.

68. ¿Cuáles son las complicaciones más frecuentes de la rinosinusitis?

- Celulitis facial.
- Mucopiocele.
- Celulitis/absceso/ceguera orbitaria, particularmente en la población pediátrica
- Meningitis.
- Trombosis del seno cavernoso.
- Absceso cerebral.

Los pacientes pediátricos tienen un riesgo aumentado de complicaciones orbitarias e intracraneales. Los síntomas sugestivos de complicaciones amenazantes incluyen hinchazón periorbitaria, cefalea progresiva, signos meníngeos y cambios en el estado mental. Debería realizarse un estudio urgente incluyendo una TC realzada con contraste del cerebro y de los senos si existe alguna sospecha de complicaciones potenciales.

69. Enumere los síntomas más habitualmente asociados con la celulitis orbitaria.

- Edema de párpados.
- Eritema de párpados.
- Quemosis.

La progresión de la enfermedad puede dar lugar a diplopía, oftalmoplejía, ceguera, meningitis y muerte.

70. ¿Cómo afecta la rinosinusitis el asma?

El asma bronquial puede agudizarse por una variedad de estímulos, incluyendo alérgenos, ejercicio, cambio de temperatura, irritantes químicos, estrés e infección. La rinosinusitis da lugar a un aumento de la carga bacteriana del aparato respiratorio alto. El drenaje purulento retronasal puede producir irritación bronquial y agudización del asma.

71. ¿Qué es el síndrome de Samter?

El síndrome de Samter es una tríada de síntomas que incluye poliposis nasal, asma bronquial y sensibilidad al ácido acetilsalicílico. Este último bloquea la ruta de la ciclooxigenasa y desvía preferentemente el ácido araquidónico hacia la ruta de la lipoxigenasa. Esto da lugar a una producción excesiva de leucotrienos, broncoconstricción y agudización del asma. También puede favorecer la formación de pólipos. A menudo, los pólipos nasales son refractarios al tratamiento médico y pueden requerir múltiples polipectomías.

PÁGINAS WEB



1. American College of Allergy, Asthma and Immunology: www.acaai.org
2. National Library of Medicine: www.nlm.nih.gov

BIBLIOGRAFÍA

1. Baroody FM: Rhinosinusitis. In Lichtenstein LM, Busse WW, Geha RS (ed): Current Therapy in Allergy, Immunology, and Rheumatology, 6th ed. St. Louis, Mosby, 2004, pp 25–30.
2. Benninger MS, Anon J, Mabry RL: The medical management of rhinisinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg 117(Suppl):S41–S49, 1997.
3. Hadley JA, Schaefer SD: Clinical evaluation of rhinosinusitis: History and physical examination. Otolaryngol Head Neck Surg 117(Suppl):S8–S11, 1997.
4. Howarth PH: Allergic and nonallergic rhinitis. In Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW, et al (eds): Middleton's Allergy: Principles and Practice, vol. 2, 6th ed. St. Louis, Mosby, 2003, pp 1391–1411.
5. Kennedy DW: Medical management of sinusitis: Educational goals and management guidelines. Ann Otol Rhinol Laryngol 104(Suppl 167):22–30, 1995.
6. Lanza DC, Kennedy DW: Adult rhinosinusitis defined. Otolaryngol Head Neck Surg 117(Suppl):S1–S7, 1997.
7. Osguthorpe JD, Hadley JA: Rhinosinusitis: Current concepts in evaluation and management. Med Clin North Am 83:27–41, 1999.

URTICARIA

Fu-Tong Liu, M.D., Ph.D.

1. ¿Cuáles son las características clínicas de la urticaria?

La urticaria se caracteriza por placas edematosas rojas rodeadas por un halo claro o rojo. Las lesiones son redondeadas u ovales y pueden hacerse policíclicas cuando confluyen. Habitualmente, son múltiples y varían desde 1 mm a varios centímetros de diámetro. Pueden darse en cualquier parte del cuerpo y se asocian típicamente con picor y, a veces, quemazón. La piel vuelve a su apariencia normal habitualmente en 1-24 horas. A veces, la urticaria se acompaña de angioedema, en el cual el proceso edematoso se extiende a la dermis profunda, a los tejidos subcutáneos o ambos. Aunque los pacientes con urticaria habitualmente tienen síntomas confinados a la piel, pueden presentar manifestaciones sistémicas concomitantes.

2. Distinga entre urticaria aguda y crónica.

La urticaria se denomina aguda cuando los episodios duran menos de 6 semanas; se denomina crónica cuando los episodios persisten durante más tiempo. La mayoría de los casos de urticaria crónica finalmente se resuelven (aproximadamente, el 50% en 1 año) pero algunos pueden continuar durante más de 20 años.

3. Enumere algunas formas de urticaria física.

- Dermografismo.
- Urticaria retardada por presión.
- Urticaria por frío.
- Urticaria solar.
- Urticaria acuagénica.
- Urticaria por contacto con calor.
- Urticaria vibratoria.

4. Describa los síntomas que pueden asociarse con urticaria retardada por presión.

Las hinchazones tienden a ser más profundas y más dolorosas que las de la urticaria ordinaria y duran 24 horas o más. Los pacientes pueden tener síntomas de tipo gripal y artralgias.

5. Describa el espectro de luz que induce la urticaria solar.

Varían según el paciente y pueden incluir rayos ultravioleta A (UVA) y ultravioleta B (UVB), así como la luz visible. Esta última, por sí sola, puede producir urticaria solar.

6. ¿Cuáles son las posibles manifestaciones sistémicas de la urticaria por frío?

La urticaria por frío a veces puede acompañarse de enfermedades subyacentes asociadas con crioglobulinas, crioaglutininas o criofibrinógeno.

7. Defina la urticaria colinérgica.
La urticaria colinérgica se manifiesta con múltiples pápulas, de 2-3 mm de diámetro, rodeadas de un halo rosado. Está causada por elevación de la temperatura interna y se desarrolla después de minutos de ejercicio, sudoración o baño caliente, y dura 20-90 minutos. Puede estar producida por ansiedad. Las lesiones son extremadamente pruriginosas y pueden afectar a todo el cuerpo, excepto las palmas de las manos, las plantas de los pies y las axilas. En ocasiones, la afección puede acompañarse de diarrea, aumento de salivación, broncospasmo o hipotensión. A menudo remite a los varios años pero puede durar más de 20 años. Se denomina colinérgica porque está implicada la inervación simpática colinérgica de las glándulas sudoríparas. Las lesiones pueden reproducirse mediante la inyección intradérmica de metacolina.

8. Defina la urticaria adrenérgica.
La urticaria adrenérgica ocurre durante el estrés emocional y se manifiesta como pápulas rodeadas de un halo blanco.

9. ¿Cuáles son las características histológicas de la urticaria?
- Edema en la dermis superior y media.
- Dilatación de vénulas poscapilares y vasos linfáticos de la dermis superior.
- Presencia de un infiltrado perivascular mixto, que consiste en neutrófilos, eosinófilos, macrófagos y linfocitos.

10. Describa la patogenia de la urticaria.
El edema está producido por la trasudación de plasma como resultado de un aumento de la permeabilidad vascular. El eritema se debe a la vasodilatación, que es el resultado del estímulo neural cutáneo y de la liberación de mediadores neurales. El prurito está producido por el estímulo de las terminaciones nerviosas libres mediante mediadores químicos.

11. ¿Cuál es el tipo de célula más importante responsable de la urticaria?
Los mastocitos son las células efectoras más importantes en la mayoría de las formas de urticaria, aunque pueden estar implicados otros tipos de células (fig. 8-1).

12. ¿Cómo contribuyen los mastocitos al desarrollo de la urticaria?
La histamina liberada por los mastocitos produce vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular, dando lugar a extravasación del plasma. También estimula las terminaciones nerviosas, produciendo prurito. Otros mediadores, incluyendo leucotrienos, prostaglandinas y factor activador de plaquetas, pueden contribuir a la respuesta inflamatoria subsiguiente. Las citocinas y las quimiocinas derivadas del mastocito también contribuyen a la urticaria.

13. ¿Existe alguna diferencia en los mastocitos en las personas con y sin urticaria?
Algunos estudios mostraron que el número de mastocitos es comparable en la piel lesional y no afectada de pacientes con urticaria crónica y que no difiere del de la piel de individuos normales. Sin embargo, en otros estudios se mostraron cantidades aumentadas de mastocitos (más del doble) en la piel lesional, así como en la no afectada. Además, se ha demostrado que los mediadores se liberan con mayor facilidad de los mastocitos en los pacientes con urticaria crónica.

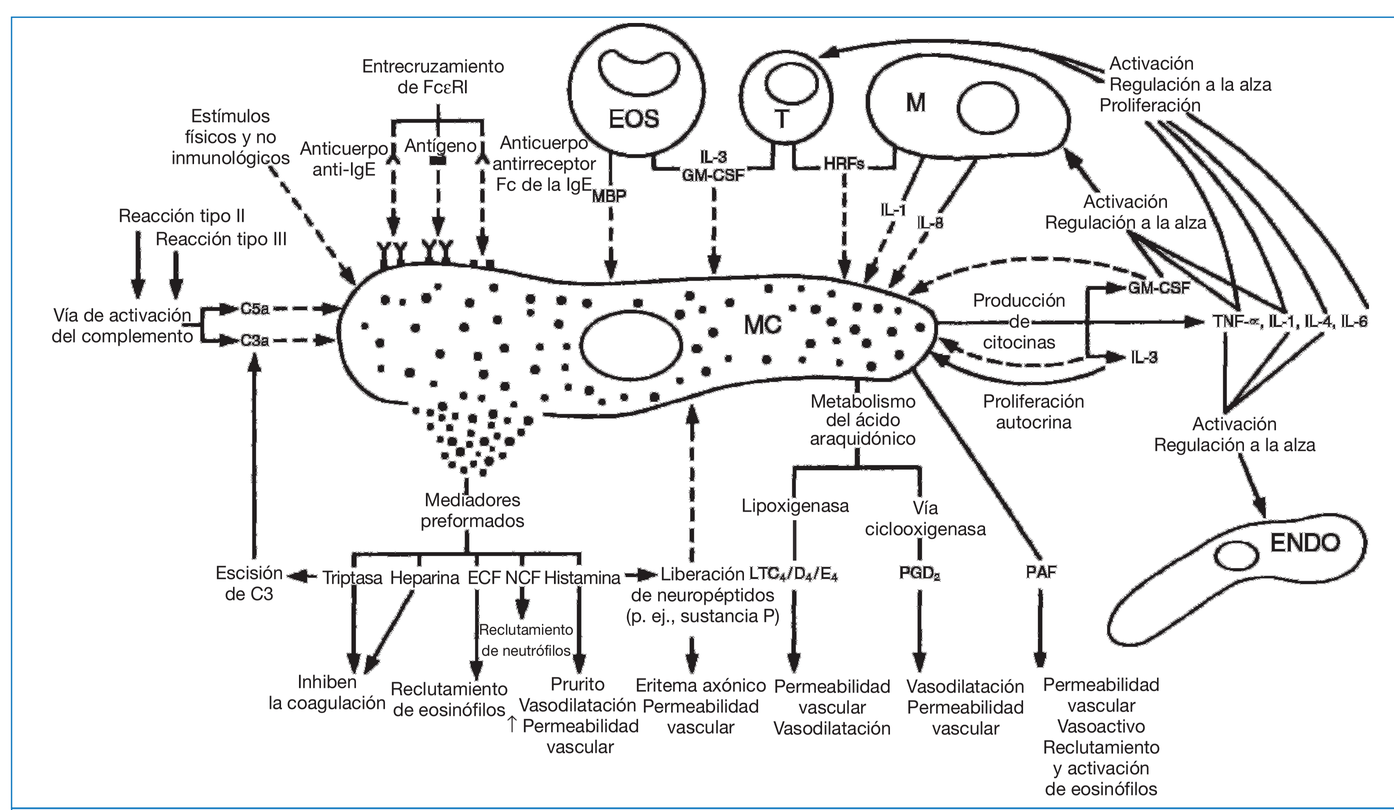


Figura 8-1. Activación y desgranulación del mastocito en la urticaria. MC: mastocito; T: linfocito T; M: monolito; EOS: eosinófilo; ENDO: célula endotelial; MBP: proteína básica mayor; HRF: factor liberador de histamina; GM-CSF: factor estimulador de colonias de granulocito-macrófago; PAF: factor activador de plaquetas; LT: leucotrieno; IL: interleucina; NCF: factor quimiotáctico de neutrófilos; ECF: factor quimiotáctico de eosinófilos; ⅄: anticuerpo; cuadrado lleno: antígeno; flecha: estímulo de desgranulación.

14. Describa los estímulos inmunológicos del mastocito.

Los tipos más comunes activan los receptores de IgE (FcεRI), que típicamente implica la IgE contra ciertos antígenos. Cuando los mastocitos sensibilizados con la IgE específica del antígeno se encuentran con este último, se activan. Estos antígenos incluyen productos químicos de los alimentos, picaduras de insectos, inhalantes, infecciones y agentes terapéuticos. La urticaria aguda a menudo está mediada por la IgE, mientras que la urticaria crónica rara vez implica la IgE. Otros estímulos inmunológicos incluyen productos de la activación del complemento, como C3a y C5a, y neuropéptidos. Las citocinas, incluyendo el factor liberador de histamina, también pueden activar los mastocitos.

15. Describa los estímulos no inmunológicos del mastocito.

Los estímulos no inmunológicos incluyen medios de contraste radiológico, opiáceos, antibióticos, curare y dextrano. También incluyen estímulos físicos, como presión, cambio de temperatura, luz ultravioleta, vibración y contacto con agua. Todos estos estímulos contribuyen a la activación del mastocito en las diversas formas de urticaria física.

16. ¿Cuál es el papel de las reacciones de fase tardía en la urticaria?

Después de una respuesta inmediata de los mastocitos a los antígenos, se desarrolla lentamente una reacción de fase tardía en el sitio de provocación con antígeno. Esta reacción se debe al infiltrado perivascular, que consiste principalmente de neutrófilos y eosinófilos, con células mononucleares dispersas al inicio y, subsiguientemente, linfocitos T. En la clínica, las reacciones se manifiestan como quemazón, prurito, eritema e induración, alcanzando un máximo a las 6-8 horas y se resuelven en 24-48 horas. La mayoría de las lesiones urticariales no parecen tener un componente de fase tardía. Sin embargo, éste sí se observa en pacientes con urticaria autoinmunitaria (véase más adelante) y son inyectados con suero autólogo que contiene autoanticuerpos para el receptor de la IgE (FcεRI), lo que sugiere que las reacciones de fase tardía podrían estar implicadas en esta forma de urticaria.

17. Describa la urticaria de contacto (alérgica o seudoalérgica).

La urticaria de contacto se refiere a lesiones que se desarrollan después del contacto cutáneo con sustancias que varían desde compuestos orgánicos de peso molecular bajo hasta macromoléculas. La urticaria de contacto no inmunológica (UCNI) ocurre sin sensibilización. Las sustancias inductoras incluyen conservantes y fragancias en alimentos, cosméticos y medicamentos tópicos. La urticaria de contacto inmunológica (alérgica) se debe a una hipersensibilidad de tipo inmediato e implica la IgE específica para los alérgenos contactantes. Puede asociarse con síntomas sistémicos y potencialmente de riesgo vital. El látex de la goma natural es uno de los alérgenos más notables.

18. ¿Cuál es el papel de los alimentos en la urticaria?

Los alimentos son una causa frecuente de urticaria aguda, a menudo identificados por los propios pacientes por la asociación del desarrollo de lesiones próximamente a la ingestión de un tipo concreto de alimentos. En varias ocasiones, los síntomas empiezan a los minutos o varias horas tras la ingestión. Pueden acompañarse de síntomas GI y respiratorios o estos pueden preceder a la reacción urticarial. Están implicados anticuerpos IgE. Sin embargo, existen otros mecanismos; por ejemplo, los vinos tintos pueden contener concentraciones elevadas de aminas vasoactivas, que pueden producir urticaria. El papel de los alimentos como causa de urticaria crónica es controvertido.

19. ¿Qué se sabe acerca de la sensibilidad a los AINE y la urticaria?

La urticaria puede ocurrir tras una dosis terapéutica de ácido acetilsalicílico u otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), pero su incidencia es muy baja. Los AINE

pueden agravar una urticaria crónica en un porcentaje sustancial de pacientes. Los mecanismos de urticaria sensible a AINE no se conocen por completo, pero probablemente implican la modulación de la vía metabólica del ácido araquidónico, afectando así la reactividad del mastocito.

20. ¿Qué es la urticaria familiar por frío? ¿Es una urticaria verdadera?

La urticaria familiar por frío es una enfermedad inflamatoria sistémica autosómica dominante que se manifiesta con ataques recurrentes de exantema no pruriginoso, no urticarial, que comprende pápulas eritematosas y placas poco tiempo después de la exposición al frío. El exantema se asocia con fiebre, escalofríos, artralgia, mialgia, astenia e hinchazón de las extremidades, y persiste durante 24-48 horas. La enfermedad se manifiesta en la primera infancia y persiste toda la vida. Se ha identificado el defecto genético. El nombre de urticaria familiar por frío es inapropiado, ya que las lesiones cutáneas no son urticariales; por ello, la afección se denomina en la actualidad síndrome autoinflamatorio familiar por frío.

21. Describa el angioedema hereditario.

El angioedema hereditario es un trastorno que se hereda de forma dominante y se caracteriza por ataques recurrentes de angioedema que afecta a la piel, las membranas mucosas y los aparatos respiratorio y digestivos. Se asocia con deficiencia funcional del inhibidor del primer componente del sistema del complemento, el inhibidor de la esterasa de C1. Aproximadamente, el 85% de los enfermos tienen concentraciones disminuidas del inhibidor; el resto de los pacientes tiene una concentración normal del inhibidor, pero éste no es funcionante. La afección puede diagnosticarse por la manifestación clínica de antecedentes familiares positivos, y un perfil característico de complemento (C1 y C3 normales, C4 disminuido) durante los ataques.

22. Defina la urticaria vasculitis.

Las lesiones urticariales tienen un aclaramiento central pronunciado y un componente purpúrico y pueden ser dolorosas, quemantes, así como pruriginosas. Las lesiones individuales pueden durar más de 24 horas y dan lugar a hiperpigmentación residual tras su resolución. Pueden asociarse con síntomas sistémicos como febrícula, artralgias y molestias gastrointestinales, pulmonares u oculares. Desde el punto de vista histopatológico, las lesiones tienen las características de una vasculitis leucocitoclástica.

23. ¿Qué enfermedades sistémicas pueden asociarse con urticaria vasculitis?

La urticaria vasculitis es idiopática en muchos pacientes pero también puede ocurrir en el contexto de trastornos autoinmunitarios, infecciones, reacciones a fármacos o síndrome neoplásico. Los pacientes pueden subclasificarse en normocomplementémicos o hipocomplementémicos, de acuerdo con las concentraciones séricas del complemento. Los pacientes normocomplementémicos habitualmente tienen una afectación mínima o no sistémica, y por lo general su pronóstico es mejor. Los pacientes hipocomplementémicos tienden a tener enfermedades sistémicas subyacentes, como lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren y crioglobulinemia.

Venzor J, Lee WL, Huston DP: Urticarial vasculitis. Clin Rev Allergy Immunol 23:201-216, 2002.

24. ¿Qué es la urticaria autoinmunitaria?

La urticaria autoinmunitaria designa a un subgrupo de pacientes con urticaria crónica que tienen autoanticuerpos con actividad liberadora de histamina. La existencia de estos autoanti-

cuerpos se reconoció inicialmente por la observación de que el suero de los pacientes afectados inducía una respuesta urticarial inmediata al inyectarlo en su propia piel. Se ha demostrado que el suero induce liberación de histamina de los basófilos y mastocitos. Actualmente, está bien establecido que los anticuerpos responsables de esta actividad son los que reconocen el FcεRI y, menos frecuentemente, la IgE.

25. Describa el papel de los anticuerpos anti-FcεRI en la urticaria crónica.

Los anticuerpos anti-FcεRI se encuentran en un porcentaje elevado de pacientes con urticaria crónica. Pueden inducir liberación de histamina entrecruzando los receptores. Se han encontrado autoanticuerpos anti-FcεRI con y sin actividad liberadora de histamina, y solamente los sueros que los contienen inducen respuestas cutáneas positivas. La presentación clínica de pacientes con y sin estos autoanticuerpos es similar. Sin embargo, los pacientes con anticuerpos liberadores de histamina tienden a tener urticaria más grave en comparación con aquellos sin dichos autoanticuerpos.

26. ¿Se asocian los anticuerpos anti-FcεRI solamente con urticaria?

Los anticuerpos anti-FcεRI no son detectables en pacientes con dermografismo o urticaria colinérgica. Sin embargo, pueden estar presentes en otras enfermedades autoinmunitarias, incluyendo el pénfigo vulgar, la dermatomiositis, el lupus eritematoso sistémico y el penfigoide ampolloso. A pesar de ello, solamente los anticuerpos de pacientes con urticaria crónica son capaces de inducir la liberación de histamina de los basófilos.

27. ¿Cuál es la asociación entre urticaria crónica y autoinmunidad tiroidea?

Un número creciente de comunicaciones sugiere la asociación de autoinmunidad tiroidea con la urticaria. Un porcentaje sustancial (5-25%, dependiendo de los estudios) de pacientes con urticaria crónica tiene autoanticuerpos antitiroideos. Tales pacientes pueden estar eutiroideos tanto desde el punto de vista clínico como bioquímico. Más aún, entre los pacientes con enfermedades tiroideas, un porcentaje significativamente mayor de los que tienen autoanticuerpos tiene urticaria crónica en comparación con los que no tienen tales autoanticuerpos.

Heymann WR: Chronic urticaria and angioedema associated with thyroid autoimmunity. J Am Acad Dermatol 40:229-332, 1999.

28. ¿Qué otras enfermedades sistémicas pueden acompañarse de urticaria?

- Enfermedad del suero.
- Lupus eritematoso sistémico.
- Infección por virus de la hepatitis C con crioglobulinemia.
- Síndrome de Sjögren.
- Síndrome de Schnitzler (gammapatía IgM).

29. ¿Qué se sabe acerca de la infección y urticaria crónica?

Es un tema controvertido si la infección crónica produce urticaria crónica. No existen pruebas determinantes al respecto. La eliminación de infección de un paciente con urticaria crónica puede producir, a veces, una disminución en la intensidad de la afección, pero raramente da lugar a una resolución total.

30. ¿Pueden producir urticaria las neoplasias?

La urticaria vasculitis se ha asociado con neoplasias viscerales y hematológicas, pero la conexión es extremadamente rara.

31. Describa un abordaje general para el diagnóstico de la urticaria crónica.

La anamnesis es la parte más importante de la investigación de una urticaria crónica. No hay necesidad de realizar pruebas de laboratorio extensas a menos que estén indicadas por la anamnesis. Las siguientes son las apropiadas para la valoración inicial de la urticaria crónica: velocidad de sedimentación y recuento leucocitario, incluyendo recuento diferencial. La eosinofilia en sangre debe promover el examen de infestaciones por parásitos. Por otra parte, la búsqueda extensa de infecciones ocultas no está indicada. La información actual no apoya una valoración rutinaria exhaustiva de una neoplasia oculta.

Kozel MM, Bossuyt PM, Mekkes JR, Bos JD: Laboratory tests and identified diagnoses in patients with physical and chronic urticaria and angioedema: A systematic review. J Am Acad Dermatol 48:409-416, 2003.

PUNTOS CLAVE: DIAGNÓSTICO DE URTICARIA



1. Las pruebas de laboratorio deben hacerse solamente cuando estén indicadas por la anamnesis.
2. La urticaria vasculitis debe sospecharse cuando las lesiones individuales de urticaria duran más de 24 horas. Debería realizarse una biopsia cutánea.
3. Es apropiada la búsqueda de autoanticuerpos antitiroideos en todas las urticarias crónicas que no responden a los antihistamínicos a causa de la alta prevalencia de autoinmunidad antitiroidea en pacientes con urticaria crónica.
4. La urticaria autoinmunitaria debida a autoanticuerpos antirreceptor FcεRI de IgE es una causa frecuente de urticaria crónica.

32. ¿Cuáles son las pruebas de laboratorio apropiadas cuando se sospecha una causa sistémica de urticaria?

Una velocidad de sedimentación elevada puede sugerir la investigación sistémica. Si la anamnesis y la exploración física sugieren una enfermedad autoinmunitaria sistémica (particularmente si hay una urticaria vasculitis), las pruebas apropiadas incluyen determinación del complemento, crioglobulinas, anticuerpos antinucleares, factor reumatoide, electroforesis sérica, pruebas analíticas para hepatitis y cuantificación de las inmunoglobulinas.

33. ¿Cómo debe abordarse la identificación de alimentos como causa de urticaria crónica?

Si por la anamnesis se sospechan los alimentos o aditivos alimentarios, puede probarse una dieta de eliminación o una dieta baja en colorantes alimentarios o conservantes. Si hay una mejoría sustancial, puede aconsejarse una provocación a doble ciego, controlada con placebo.

34. ¿Cuándo debería considerarse autoinmunidad antitiroidea?

Una búsqueda de autoanticuerpos antitiroideos es apropiada en todos los pacientes con urticaria crónica que no responden a los antihistamínicos, especialmente las mujeres y pacientes con antecedentes familiares de enfermedades tiroideas u otros trastornos autoinmunitarios. La búsqueda debe incluir una prueba de anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea y la tiroglobulina.

35. Describa los métodos para diagnosticar la urticaria autoinmunitaria.

El diagnóstico no es posible simplemente con la clínica. Pueden detectarse anticuerpos anti-FcεRI en el suero por inyección intradérmica *in vivo* de suero autólogo o *in vitro* probando la actividad liberadora de histamina utilizando basófilos o mastocitos cutáneos. Ambos métodos son inespecíficos para los autoanticuerpos anti-FcεRI y detectan autoanticuerpos anti-IgE, así como otras moléculas liberadoras de histamina todavía por identificar. Los autoanticuerpos también pueden detectarse mediante determinaciones no funcionales, como análisis de inmunotransferencia utilizando la cadena alfa recombinante del FcεRI. Estas determinaciones detectan autoanticuerpos con y sin actividad liberadora de histamina.

36. ¿Cuál es el papel de la biopsia cutánea en el tratamiento de la urticaria?

La biopsia cutánea es innecesaria para el tratamiento de rutina de la urticaria clínicamente típica que responde a los antihistamínicos. Sin embargo, a veces la histología proporciona guías terapéuticas útiles. La urticaria con predominio de linfocitos a menudo puede controlarse con antihistamínicos, mientras que la urticaria en la que predominan los neutrófilos, por lo general, no responde a los antihistamínicos solamente, pero puede responder a la dapsona o la colchicina. La biopsia cutánea está indicada en los casos graves de urticaria crónica, particularmente cuando se piensa en una urticaria vasculitis.

PUNTOS CLAVE: PAPEL DE LA BIOPSIA CUTÁNEA



1. La biopsia cutánea no es necesaria en el control habitual de la urticaria crónica típica que responde a antihistamínicos.
2. La histología a veces puede proporcionar guías terapéuticas útiles.
3. La biopsia cutánea está indicada en los casos graves de urticaria crónica, particularmente cuando se considera la posibilidad de urticaria vasculitis.

37. Describa el tratamiento de la urticaria aguda.

El objetivo del tratamiento de la urticaria aguda es identificar y después eliminar el desencadenante del proceso y proporcionar alivio sintomático. Los antihistamínicos anti-H1 son la base del tratamiento de la urticaria aguda.

38. Describa el tratamiento de la urticaria crónica.

Debería informarse los pacientes de que: 1) aunque el diagnóstico esté claro, en la mayoría de los casos la causa puede no ser identificable; 2) la afección no es contagiosa, grave, ni un signo de cáncer, y 3) a menos que esté relacionada con enfermedades sistémicas subyacentes, finalmente la afección se resolverá. El tratamiento consiste en la eliminación de los desencadenantes o factores agravantes, si se identifican, y el uso de medicamentos que proporcionen alivio sintomático.

39. ¿Qué se les debe decir a los pacientes con urticaria crónica acerca del uso del ácido acetilsalicílico?

Debería recomendarse, por lo general, la evitación del ácido acetilsalicílico y otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos. Los pacientes que toman dosis bajas de ácido acetilsalicílico por sus propiedades antitrombóticas habitualmente pueden continuar el tratamiento regularmente.

40. Enumere los antihistamínicos actualmente aprobados por la FDA.

Los antihistamínicos incluyen los que inhiben los receptores H_1 y H_2.

Los **antihistamínicos H_1 de primera generación** incluyen las etilendiaminas (p. ej., tripelenamina), etanolaminas (p. ej., difenhidramina), alquilaminas (p. ej., clorofeniramina), fenotiazinas (p. ej., prometazina), piperazinas (p. ej., hidroxicina), y piperidinas (ciproheptadina).

Los **antihistamínicos H_1 de segunda generación** incluyen cetirizina, fexofenadina, loratadina y desloratadina.

Los **antihistamínicos H_2** incluyen cimetidina, ranitidina y famotidina.

El antidepresivo tricíclico **doxepina** es un antagonista de los receptores H_1 y H_2, y tiene efectos antihistamínicos potentes.

41. ¿Cómo actúan los antihistamínicos?

Los **antihistamínicos H_1** inhiben competitivamente la unión de la histamina a sus receptores H_1, que pertenecen a la familia de los receptores acoplados a la proteína G. Reducen el picor, la pápula o ambos. Los antihistamínicos H_1 de segunda generación también ejercen efectos antiinflamatorios, como inhibición de liberación de citocinas de los basófilos y mastocitos. Los **antihistamínicos H_2** parecen influir sobre la vasodilatación y permeabilidad vascular mediante la unión al receptor H_2.

42. Describa la diferencia entre antihistamínicos de primera y segunda generación.

La histamina funciona como un neurotransmisor y es importante para mantener un estado de alerta y receptividad en el sistema nervioso central (SNC). Los antihistamínicos de primera generación son lipofílicos y pueden penetrar a través de la barrera hematoencefálica y, por ello, producen sedación. Los antihistamínicos de segunda generación tienen una propensión mucho más reducida a penetrar en el SNC y, por lo tanto, el efecto sedante que ejercen es nulo o marcadamente reducido.

Slater JW, Zechnich AD, Haxby DG: Second-generation antihistamines: A comparative review. Drugs 57:31-47, 1999.

43. Describa cómo se utilizan los antihistamínicos en el tratamiento de la urticaria.

Los antihistamínicos de segunda generación deben tenerse en cuenta como tratamiento sintomático de primera línea. El uso de antihistamínicos de primera generación como monoterapia en la urticaria crónica es menos deseable por sus efectos sedantes. Muchos casos de urticaria crónica pueden controlarse con un simple antihistamínico H_1; sin embargo, algunos responden mejor a una combinación de dos antihistamínicos H_1. Una combinación de antihistamínico no sedante por la mañana y un antihistamínico sedante por la noche puede ser útil, especialmente cuando el sueño está alterado por el picor. En algunos pacientes que sufren de ansiedad y depresión debidas a la urticaria crónica, puede ser beneficioso el uso de doxepina por la tarde.

44. ¿Cuál es el papel de los antihistamínicos H_2 en el tratamiento de la urticaria?

Los bloqueantes H_2 solos son poco útiles en el tratamiento de la urticaria. Sin embargo, la administración de antihistamínicos H_2 y H_1 puede ser beneficiosa en algunos pacientes refractarios al tratamiento con antihistamínicos H_1 solos. La bibliografía existente no apoya el uso sistemático del tratamiento combinado.

45. Describa el tratamiento de la urticaria física.

La mayoría de los casos de urticaria física responde a antihistamínicos H_1. El tratamiento del dermografismo puede requerir una combinación de antihistamínicos H_1 y H_2. El tratamiento

de la urticaria retardada por presión puede ser muy difícil porque los antihistamínicos clásicos tienen un efecto limitado. Se ha publicado que la cetirizina en dosis altas (30 mg/día) y un AINE son beneficiosos. Muchos pacientes requieren el uso de glucocorticoides sistémicos.

46. Exponga los posibles efectos adversos de los antihistamínicos H_1.

La sedación ocurre al usar antihistamínicos H_1 de primera generación y es el efecto secundario más frecuente. Otros efectos adversos incluyen mareo, visión borrosa y síntomas paradójicos de la estimulación del SNC, como nerviosismo, insomnio y temblor. También pueden observarse efectos anticolinérgicos, como sequedad de mucosas, retención urinaria y aumento de la presión intraocular.

47. ¿Pueden utilizarse antihistamínicos durante el embarazo?

Es mejor evitar todos los antihistamínicos durante el embarazo, especialmente en el primer trimestre, aunque no se ha demostrado que ninguno sea teratógeno en humanos. Si se debe prescribir un antihistamínico durante el embarazo, el consenso es que la clorofeniramina está entre los más seguros.

48. ¿Cuál es el papel de los glucocorticoides sistémicos en la urticaria?

Los glucocorticoides no inhiben la desgranulación del mastocito cutáneo directamente, pero afectan a la función y la producción de citocinas de varias poblaciones celulares inflamatorias.

Los glucocorticoides sistémicos no deben utilizarse como terapéutica regular en la urticaria crónica. Pueden ser necesarios en la urticaria crónica grave que no responde a una dosis completa de antihistamínicos, en la urticaria retardada por presión, y en la urticaria vasculitis. Es prudente hacer una biopsia antes de empezar con los glucocorticoides sistémicos, y debería considerarse el tratamiento en ciclos cortos y en días alternos.

49. Enumere las terapéuticas inmunodepresoras en el tratamiento de la urticaria crónica.

La terapéutica inmunodepresora se ha mostrado útil en el tratamiento de la urticaria crónica. Los agentes disponibles incluyen:

- Azatioprina.
- Ciclofosfamida.
- Ciclosporina.
- Inmunoglobulina intravenosa.
- Metotrexato.
- Micofenolato de mofetilo.

50. Nombre otras opciones de tratamiento en la urticaria crónica.

Se han publicado otros tratamientos diversos en la urticaria crónica que no responde a los antihistamínicos. Los ejemplos incluyen inhibidores de leucotrienos, bloqueantes de los canales de calcio, e inhibidores del mastocito (cromoglicato y ketotifeno). La colchicina y la dapsona son útiles en el tratamiento de la urticaria con predominio de los neutrófilos. Se ha demostrado que el tratamiento con psoralenos más luz ultravioleta-A (PUVA) y la plasmaféresis son eficaces en el tratamiento de la urticaria. Los agentes anabólicos, como danazol (un inhibidor de la gonadotropina) y el estanozolol (un esteroide anabólico), son útiles en el angioedema hereditario. Como la gravedad de la urticaria puede fluctuar y pueden haber remisiones espontáneas, se recomienda que el tratamiento se revalúe cada 3-6 meses.

PUNTOS CLAVE: TRATAMIENTO DE LA URTICARIA



1. Los antihistamínicos son el tratamiento de primera línea en la urticaria crónica.
2. La urticaria vasculitis, habitualmente, no responde a antihistamínicos solos.
3. Pueden ser necesarios glucocorticoides y otras terapéuticas inmunodepresoras en el tratamiento de la urticaria crónica.
4. Los pacientes con urticaria crónica asociada con autoinmunidad antitiroidea deberían recibir hormona tiroidea, ya estén hipotiroideos o eutiroideos, especialmente si no han respondido al tratamiento estándar.

51. ¿Qué tratamientos están disponibles en la urticaria vasculitis?

Se ha demostrado que varios agentes terapéuticos son eficaces, aunque la respuesta al tratamiento es variable. En la urticaria vasculitis manifestada solamente como lesiones cutáneas no necrosantes, el tratamiento inicial puede incluir antihistamínicos, dapsona, colchicina, hidroxicloroquina e indometacina, pero a menudo se requieren glucocorticoides. En los casos con lesiones cutáneas necrosantes o con afectación visceral, los glucocorticoides están habitualmente indicados. Los casos de urticaria vasculitis resistentes a los glucocorticoides pueden requerir tratamiento con otros agentes inmunosupresores, como los enumerados en la pregunta 52.

52. ¿Cómo debería tratarse la urticaria asociada con autoinmunidad antitiroidea?

Los pacientes con urticaria crónica y autoinmunidad antitiroidea se benefician del tratamiento con hormona tiroidea o fármacos antitiroideos. La mejor respuesta se observa realmente en los pacientes eutiroideos tratados con levotiroxina. La recomendación actual es que los pacientes con urticaria crónica asociada con autoinmunidad antitiroidea deberían recibir sustitución con hormona tiroidea durante al menos 8 semanas, ya estén hipotiroideos o eutiroideos, especialmente si no han respondido a la terapéutica estándar de la urticaria crónica. La hormona debería dejar de administrarse cuando los pacientes estén en remisión durante 1-2 meses y se vuelve a administrar si la urticaria recidiva.

PÁGINA WEB



American Academy of Allergy, Asthma and Immunology: www.aaaai.org

BIBLIOGRAFÍA

1. Beltrani VS: An overview of chronic urticaria. Clin Rev Allergy Immunol 23:147–170, 2002.
2. Charlesworth EN: Chronic urticaria: Background, evaluation, and treatment. Curr Allergy Asthma Rep 1:342–347, 2001.
3. Grattan CEH, Sabroe RA, Greaves MW: Chronic urticaria. J Am Acad Dermatol 46:645–657, 2002.
4. Greaves M: Autoimmune urticaria. Clin Rev Allergy Immunol 23:171–83, 2002.
5. Heymann WR: Chronic urticaria and angioedema associated with thyroid autoimmunity. J Am Acad Dermatol 40:229–32, 1999.
6. Kozel MM, Bossuyt PM, Mekkes JR, Bos JD: Laboratory tests and identified diagnoses in patients with physical and chronic urticaria and angioedema: A systematic review. J Am Acad Dermatol 48:409–16, 2003.

7. Slater JW, Zechnich AD, Haxby DG: Second-generation antihistamines: A comparative review. Drugs 57:31–47, 1999.
8. Tharp MD: Chronic urticaria: Pathophysiology and treatment approaches. J Allergy Clin Immunol 98:S325–30, 1996.
9. Venzor J, Lee WL, Huston DP: Urticarial vasculitis. Clin Rev Allergy Immunol 23:201–16, 2002.
10. Zuberbier T. Greaves MW, Juhlin L, et al: Definition, classification, and routine diagnosis of urticaria: A consensus report. J Invest Dermatol Symp Proc 6:123–7, 2001.

DERMATITIS ATÓPICA

Rosemary L. Hallett, M.D.

1. ¿Qué es la dermatitis atópica?

La dermatitis atópica es una afección cutánea inflamatoria crónica, recidivante, caracterizada por prurito extremado, edema, exudación, costras y descamación. Se ha denominado «el picor que produce exantema» porque no hay una lesión cutánea primaria. El exantema está producido por el rascado y la excoriación en respuesta al prurito. La dermatitis atópica, habitualmente, se presenta en la infancia y suele tener un curso crónico. La irritación y el frotamiento dan lugar a liquenificación. Toda la piel tiende a la sequedad generalizada, incluso en las áreas no afectadas.

2. ¿Qué enfermedades integran la tríada alérgica?

Asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica (fig. 9-1). Los niños con dermatitis atópica tienden a tener rinitis alérgica y asma posteriormente. Estas tres enfermedades afectan al 8-25% de la población mundial. La incidencia es mayor en los países desarrollados y en las áreas urbanas, particularmente en las sociedades occidentales, pero estas enfermedades pueden ocurrir en cualquier raza o localización geográfica. Los niños con dermatitis atópica tienden a tener asma más grave que los niños asmáticos sin dermatitis atópica. La sensibilización a alérgenos a través de la piel puede producir una enfermedad respiratoria más grave y persistente.

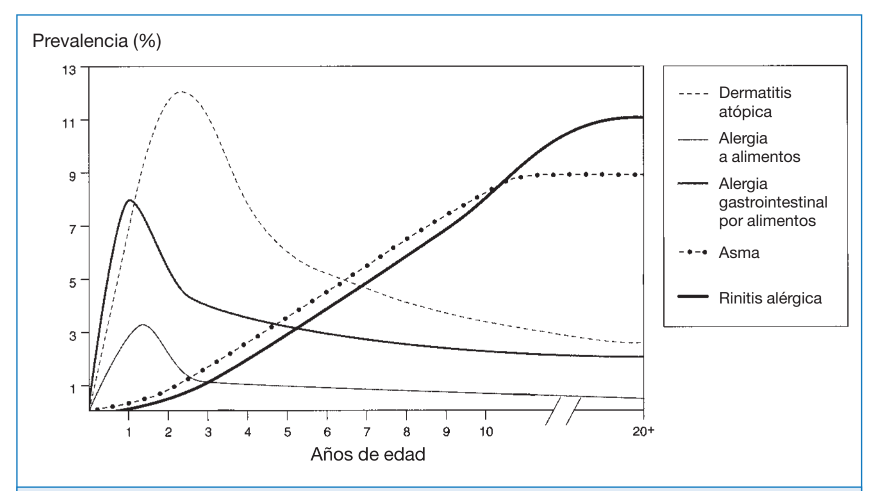


Figura 9-1. La marcha atópica. Varios estudios han sugerido que los abordajes de tratamiento de la dermatitis atópica al principio de la vida pueden reducir la progresión hacia asma y rinitis alérgica. (Tomada de Beck LA: Atopic dermatitis. En Lichtenstein LM, Busse WW, Geha RS [eds]: Current Therapy in Allergy, Immunology, and Rheumatology, 6th ed. St. Louis, Mosby, 2004, Fig. 1, p 89.)

3. ¿Hay una base genética en la dermatitis atópica?
Casi el 50% de los pacientes con dermatitis atópica tienen antecedentes familiares de atopia. Los estudios clínicos han demostrado un riesgo mayor de atopia con antecedentes en la rama materna. Otros patrones hereditarios pueden implicar el cromosoma 5q31-33, que contiene genes para las interleucinas (IL)-3, IL-4, IL-5, IL-13, y el factor estimulador de colonias de granulocito-macrófago (GM-CSF). Se han publicado asociaciones con otros cromosomas, y la incidencia es mayor en los gemelos monocigotos.

4. ¿Ha cambiado la incidencia de la dermatitis atópica?
La incidencia ha aumentado a medida que se han incrementado el asma y la rinitis alérgicas. La dermatitis afecta entre el 10 y el 17% de la población total; la mayoría de los pacientes se diagnostican antes de los 5 años de edad.

5. ¿Cuáles son las distribuciones anatómicas específicas de la dermatitis atópica? ¿Cómo varían con la edad?
La forma del lactante se caracteriza por lesiones en la cara, tronco, cuello y superficies de extensión de las extremidades. La distribución anatómica cambia en los niños mayores y en los adultos, en los cuales las lesiones ocurren en las superficies de flexión, fosa antecubital, hueco poplíteo, cuello, manos y pies. Los adultos pueden tener más afectación en las manos, asociada con la actividad profesional (p. ej., lavarse las manos o exposición a productos químicos). Cualquier área del cuerpo puede estar afectada en los casos graves, aunque es infrecuente ver lesiones en determinadas superficies flexoras, como la axilar, los glúteos o las ingles. Si están presentes tales lesiones, debe tenerse en cuenta otro diagnóstico.

6. ¿A qué edad comienza la dermatitis atópica?
Habitualmente, empieza en la infancia; el 49-75% de los pacientes la padece a los 6 meses de edad, habitualmente a los 2-3 meses de vida. A los 5 años, el 80-90% de los pacientes tiene la enfermedad. Los pacientes tienden a superar la dermatitis atópica, y la incidencia se reduce al 10-15% hacia los 14 años. Sin embargo, si un adolescente tiene dermatitis atópica de moderada a grave, es probable que persista en la vida adulta en más del 80% de ellos. Las características que indican un pronóstico peor incluyen enfermedad grave en la infancia, antecedentes familiares de dermatitis atópica, asma o rinitis alérgicas asociadas, comienzo antes del primer año de edad, y sexo femenino. La enfermedad de comienzo en el adulto debería aumentar la sospecha de otras enfermedades.

7. ¿Cuáles son los diferentes estadios de la dermatitis atópica?
Las lesiones agudas se caracterizan por eritema y descamación. Las vesículas eritematosas diminutas pueden romperse y exudar. Las lesiones subagudas producen descamación leve y liquenificación. Al hacerse más crónicas las lesiones, la descamación y la liquenificación son más prominentes, con un eritema mínimo en la piel. Las lesiones crónicas pueden estar hiperpigmentadas o hipopigmentadas. En la biopsia, existe vesiculación intraepidérmica (espongiosis), pero este hallazgo no es específico de la enfermedad.

8. ¿Cómo se realiza el diagnóstico de la dermatitis atópica?
El diagnóstico es clínico. No hay pruebas de laboratorio definitivas. La característica principal es el prurito. Otros hallazgos clave incluyen un curso crónico, recidivante, los antecedentes personales o familiares de atopia, la edad de comienzo precoz, y la distribución anatómica asociada con grupos de edad definidos. Otras características incluyen líneas acentuadas o surcos por debajo del borde del párpado inferior (arruga atópica, línea de Dennie, o pliegue

de Morgan), ojeras y acentuación de las líneas palmares, y queratosis pilar (textura en papel de lija grueso por acentuación folicular de las zonas laterales de los brazos y muslos). Se han sugerido criterios mayores y menores, siendo indicativos de la enfermedad tres criterios mayores y tres menores. La sensibilidad y la especificidad de los criterios varían, y más a menudo se utilizan como una guía que resume los hallazgos clínicos y los desencadenantes.

9. Enumere los criterios mayores para el diagnóstico de la dermatitis atópica.

1. Prurito.
2. Distribución y morfología típicas:
   - Adultos/niños mayores: superficies de flexión.
   - Lactantes: cara y superficies de extensión.
3. Dermatitis crónica o recidivante.
4. Antecedentes personales o familiares de atopia.

10. Enumere los criterios menores en el diagnóstico de la dermatitis atópica.

1. **Características clínicas:** palidez o eritema facial, áreas hipopigmentadas, ojeras, pliegues o arrugas infraorbitarias, queilitis, conjuntivitis recurrente, pliegues en la parte anterior del cuello.
2. **Desencadenantes:** alimentos, factores emocionales, factores ambientales, irritantes cutáneos (p. ej., lana, disolventes, sudor).
3. **Complicaciones:** susceptibilidad a infecciones cutáneas, víricas o bacterianas, inmunidad celular disminuida, queratocono, cataratas subcapsulares anteriores.
4. **Otros factores:** edad de comienzo precoz, piel seca, palmas hiperlineales, dermatitis en manos y pies, queratosis pilar, eccema del pezón, dermografismo blanco, acentuación perifolicular, reactividad inmediata a las pruebas cutáneas, IgE sérica elevada, ictiosis.

PUNTOS CLAVE: CARACTERÍSTICAS DE LA DERMATITIS ATÓPICA



1. Dermatitis crónica, recidivante.
2. Prurito.
3. Distribución característica según la edad.
   - Adultos/adolescentes: superficies de flexión.
   - Lactantes: cara y superficies de extensión.
4. Antecedentes personales o familiares de atopia.

11. ¿Qué otros diagnósticos deben considerarse?

- Otras afecciones eccematosas y dermatitis (p. ej., eccema numular, eccema dishidrótico, psoriasis, dermatitis seborreica).
- Dermatitis de contacto alérgica e irritativa (que puede darse junto con la dermatitis atópica).
- Dermatitis por estasia.
- Enfermedades sistémicas.
- Inmunodeficiencias.

- Neoplasias.
- Infecciones.
- Sarna.

12. Describa las características típicas del eccema numular y del eccema dishidrótico.

El **eccema numular** se caracteriza por lesiones cutáneas circulares u ovales, como monedas. Las localizaciones más habituales son el tronco, las superficies de extensión de las extremidades, y particularmente las áreas pretibiales y el dorso de las manos. El **eccema dishidrótico** se localiza en los lados palmar y plantar de las palmas, dedos y plantas.

13. ¿Cuáles son las características típicas de la dermatitis seborreica?

La dermatitis seborreica comprende escamas grasientas, de color rosa-rojo, que se ven habitualmente en el cuello cabelludo. En la infancia, a menudo comienza como una «costra láctea». También implica los lados de la nariz, las cejas y los párpados. A veces, en la lactancia, es difícil distinguir la dermatitis seborreica de la dermatitis atópica, particularmente cuando está afectada principalmente la cara. La seborrea en la infancia tiene un curso más corto que la dermatitis atópica y responde mucho más rápidamente al tratamiento.

14. Describa las características de la dermatitis alérgica de contacto. ¿Cuáles son las causas más frecuentes?

La dermatitis alérgica de contacto requiere, en primer lugar, la sensibilización a un antígeno, lo que toma, aproximadamente, 1 semana. Con la exposición repetida a dicho antígeno, la reacción eccematosa puede hacerse clínicamente evidente en 1-2 días. Las lesiones pueden ser lineales, arqueadas o parches bien delimitados con la configuración del contacto con el agente agresor. Por lo general, las lesiones no se ven en las áreas de flexión. Las causas comunes incluyen neomicina, conservantes en las cremas tópicas, hiedra venenosa y plantas relacionadas (roble venenoso y zumaque), níquel, cosméticos y látex.

15. ¿Cómo se caracteriza la dermatitis irritativa de contacto?

La dermatitis irritativa es una reacción no alérgica producida por diversos compuestos; es una forma extremadamente frecuente de eccema. También tiene una configuración morfológica bien delimitada en la zona del irritante aplicado. Comúnmente, se observa en la lactancia en la zona perioral (debido a jugos de frutas) y en el área del pañal.

16. ¿Qué tienen en común las dermatitis de contacto alérgica e irritativa?

Tanto la dermatitis de contacto alérgica como la irritativa pueden tener formas agudas, subagudas y crónicas. Los pacientes con dermatitis atópica tienden a tener dermatitis de contacto alérgica y también irritativa, y habitualmente tienen más exposición a numerosas cremas y medicaciones. Los pacientes con dermatitis atópica activa o inactiva tienen una mayor respuesta cutánea a los irritantes en comparación con los controles sanos. El mecanismo no está claro pero podría ser secundario a una hiperreactividad intrínseca de las células inflamatorias.

17. ¿Qué es la dermatitis de estasia? ¿Qué otras lesiones pueden confundirse con la dermatitis atópica?

La dermatitis de estasia se desarrolla en las extremidades inferiores y es secundaria a la insuficiencia venosa y al edema crónico. Los hallazgos precoces pueden consistir en eritema y descamación leves asociados con picor, con depósitos pigmentados de hemosiderina.
La psoriasis tiene zonas descamativas, plateadas, que pueden confundirse con la dermatitis

atópica. Las lesiones son variablemente pruriginosas. Las áreas habituales de psoriasis son los codos, las rodillas, el pliegue glúteo y el cuero cabelludo; por lo general, las lesiones son simétricas. La ictiosis vulgar produce escamas mayores que las de la dermatitis atópica. Habitualmente, el prurito es más leve.

18. ¿Qué enfermedades sistémicas pueden producir lesiones cutáneas semejantes a la dermatitis atópica?

La histiocitosis de células de Langerhans (también conocida como histiocitosis X, enfermedad de Letterer-Siwe, enfermedad de Hand-Schüller-Christian, y reticuloendoteliosis difusa), la acrodermatitis enteropática y la fenilcetonuria son enfermedades sistémicas que ocurren precozmente en la vida. En los recién nacidos se hacen pruebas de detección selectiva rutinarias para fenilcetonuria. La histiocitosis de células de Langerhans puede manifestarse como incapacidad de medrar. Las manifestaciones hemorrágicas son habituales en las erupciones eccematosas. La acrodermatitis enteropática se debe a una deficiencia de la absorción de cinc, dando lugar a dermatitis alrededor de las áreas rectal, genitourinaria, nasal y oral.

19. ¿Qué inmunodeficiencias pueden asociarse con lesiones cutáneas semejantes a la dermatitis atópica?

- Síndrome de Wiskott-Aldrich.
- Agammaglobulinemia ligada a X (agammaglobulinemia de Bruton).
- Ataxia-telangiectasia.
- Síndrome hiper-IgE.
- Deficiencia de biotinidasa.

20. ¿Qué neoplasias deben considerarse en el diagnóstico diferencial?

La micosis fungoides y el síndrome de Sézary son linfomas indolentes no-Hodgkin de origen en el linfocito T con afectación primaria de la piel. Algunos pacientes tienen áreas iniciales que evolucionan hacia placas infiltradas con una distribución más generalizada. También puede presentar una eritrodermia generalizada con piel atrófica o liquenificada. Los pacientes casi siempre tienen síntomas intensos de prurito y descamación, y a menudo tienen linfadenopatías. Ambas neoplasias deben tenerse en cuenta, particularmente en el adulto y en pacientes que no responden.

21. ¿Qué agentes infecciosos pueden confundirse con dermatitis atópica?

Deben tenerse en cuenta las infecciones fúngicas por *Candida*, el herpes, el *Staphylococcus aureus* y la sarna. Las infecciones fúngicas a menudo afectan a las áreas intertriginosas. Las lesiones de sarna se localizan en las palmas y plantas con vesículas, y habitualmente comienzan con grandes pápulas en la parte superior de la espalda. El ácaro de la sarna o sus huevos pueden verse en los raspados de las vesículas. El herpes zoster o el herpes simple habitualmente se manifiestan con vesículas dolorosas. El *S. aureus* puede manifestarse como un impétigo o foliculitis.

22. Describa las anomalías inmunológicas que subyacen en la dermatitis atópica.

La dermatitis atópica está causada por un proceso inflamatorio similar a la cascada inflamatoria en las vías aéreas de los asmáticos. La atopia se caracteriza por un aumento de los linfocitos T del tipo TH2 y las interleucinas (IL)-4, IL-5 e IL-13. El resultado es un aumento en la IgE y eosinofilia. Otras anomalías inmunológicas incluyen un número disminuido de linfocitos T inmunorreguladores, el aumento de los marcadores coestimuladores de las células presentadoras de antígeno (CD86), inmunidad celular disminuida y citotoxicidad celular dependiente

de anticuerpos defectuosa. Así mismo, hay una alta incidencia de IgE total elevada y de respuestas mediadas por la IgE en las pruebas cutáneas con alimentos y antígenos inhalados.

23. Explique las diferencias entre los procesos inflamatorios agudos y los crónicos asociados con la dermatitis atópica.

Las lesiones agudas de dermatitis atópica tienen un número aumentado de células que expresan IL-4 e IL-13. Una y otra promueven el cambio de isotipo a IgE, que da lugar a la activación de los mastocitos, la inhibición de las citocinas TH2 y la regulación al alza del receptor de baja afinidad para la IgE, FcεRII (CD23), en los monocitos y en los linfocitos B. También estimulan la expresión de células RANTES (del inglés, Regulated on Activation Normally, T-cell Expressed and Secreted, regulado normalmente con la activación, expresado y secretado por los linfocitos T), eotaxina y proteína quimiotáctica de monocitos (Monocyte Chemotactic Protein, MCP)-1, dando lugar a una infiltración local con eosinófilos. Las lesiones agudas también muestran una capacidad reducida para producir interferón (IFN)-gamma. La enfermedad crónica tiene un aumento de IFN-gamma, IL-4, IL-5, IL-12, IL-13 y GM-CSF con una infiltración de eosinófilos y macrófagos. Este patrón sugiere una respuesta combinada de linfocitos TH1 y TH2. La IL-5 es un agente quimiotáctico para la migración de eosinófilos.

24. ¿Qué determina la localización de la enfermedad alérgica?

La localización de la enfermedad alérgica está determinada por la vía de la sensibilización al alérgeno, la expresión en quimiocinas y la compartimentación tisular de las respuestas inmunitarias. Los linfocitos T llegan a diferentes tejidos basándose en sus receptores de alojamiento. Los linfocitos T que infiltran la piel expresan mayores niveles de una molécula de adhesión celular, denominada antígeno cutáneo asociado al linfocito (CLA), que los linfocitos T de las vías aéreas de los asmáticos. Los linfocitos T CLA-positivos segregan IL-5 e IL-13, prolongan la supervivencia del eosinófilo e inducen la síntesis de IgE. Las quimiocinas RANTES, MCP-4 y eotaxina también están en mayores concentraciones en la piel de los pacientes con dermatitis atópica y atraen los eosinófilos y linfocitos TH2 a la piel. Las células de Langerhans son importantes como células presentadoras de antígenos en la piel y tienen receptores de afinidad elevada para la IgE (FcεRI) y también para la IgE específica del alérgeno. Captan antígenos, activan los linfocitos TH2 de memoria y pueden migrar a los ganglios linfáticos para estimular a los linfocitos T vírgenes.

25. ¿Qué favorece la cronicidad de la dermatitis atópica basándose en la inmunología?

Los eosinófilos y los monocitos tienen una supervivencia prolongada en la piel atópica, quizá secundariamente a la expresión de IL-5, lo que favorece la supervivencia y la función del eosinófilo. Los queratinocitos epidérmicos y los macrófagos infiltrantes también producen un aumento de GM-CSF, que mantiene la supervivencia y función de los monocitos, las células de Langerhans y los eosinófilos. Los queratinocitos epidérmicos, cuando se estimulan con IFN-gamma y factor alfa de necrosis tumoral (TNF-α), producen cantidades aumentadas de RANTES, lo que aumenta la quimiotaxis de los eosinófilos. El traumatismo mecánico también puede inducir la liberación de TNF-α y otras citocinas.

26. Explique las bases inmunológicas del prurito.

La causa del prurito no se conoce del todo, pero se piensa que los mediadores proinflamatorios y las citocinas desempeñan un papel. La piel atópica muestra un umbral de picor menor a la histamina inyectada. Los pacientes con dermatitis atópica tienen concentraciones eleva-

das de histamina en todas las zonas de la piel, no únicamente en las afectadas. Las áreas liquenificadas se caracterizan por un aumento en mastocitos, un potente liberador de histamina. La sustancia P, un neuropéptido, induce desgranulación de los mastocitos y aumenta la facilidad de liberación de histamina por los basófilos. Otros mediadores, como los leucotrienos, la acetilcolina, las proteasas y otros neuropéptidos, pueden inducir prurito. También pueden desempeñar un papel en el prurito y en la respuesta inflamatoria mecanismos no antigénicos. Los pacientes con dermatitis atópica tienen un menor umbral de hiperreactividad cutánea. El traumatismo mecánico en los queratinocitos da lugar a una cascada de citocinas y agentes proinflamatorios que posiblemente produzcan el prurito.

27. ¿Qué células se ven en la piel de pacientes con dermatitis atópica?

Las células presentadoras de antígeno de la piel, como las células de Langerhans y los macrófagos, tienen moléculas IgE ligadas a la superficie y presentan antígenos para provocar una respuesta inmunitaria. Las lesiones agudas tienen linfocitos T de memoria activados con CD3, CD4 y CD45RO, indicando una sensibilización previa. Los mastocitos están presentes en diversos estadios de desgranulación. Las lesiones agudas tienen espongiosis, mientras que las lesiones crónicas tienen una cantidad mínima de ésta. Hay una epidermis hiperplásica, y la hiperqueratosis en zonas de liquenificación es prominente. Las proteínas eosinofílicas se encuentran en las fibras elásticas en toda la dermis superior. La proteína básica mayor del eosinófilo, la proteína catiónica del eosinófilo y la neurotoxina derivada del eosinófilo están elevadas en el suero en la dermatitis atópica y se correlacionan con la gravedad de la enfermedad.

28. Además de las anomalías inmunológicas, ¿qué mecanismos patológicos se asocian con la dermatitis atópica?

Una barrera cutánea defectuosa disminuye el contenido en agua en la piel, dando lugar a una capacidad reducida de fijación del agua y a una mayor pérdida transepidérmica de agua.

29. ¿Cuáles son los desencadenantes habituales de un brote de dermatitis atópica?

Los irritantes, los alérgenos, los jabones, los detergentes, los suavizantes de ropa, el baño o el lavado de manos excesivos, el ambiente físico, los agentes infecciosos, las sobrecargas emocionales, y la ropa abrasiva u oclusiva también pueden desencadenar brotes. En los pacientes adolescentes, estos desencadenantes pueden ser el motivo para evitar ciertas profesiones (excesivo lavado de manos, ciertas exposiciones).

30. ¿Qué recomendaciones deberían hacerse acerca de la modificación del ambiente físico?

Deben evitarse el calor y la humedad extremos. Un clima cálido con humedad moderada es óptimo en la mayoría de los pacientes. La exposición a la luz del sol y al agua salada es beneficiosa para muchos pacientes pero deben usarse protectores solares no irritantes para evitar quemaduras. En condiciones de humedad, deben tomarse precauciones para evitar la retención de sudor, que puede dar lugar a un exantema pruriginoso por calor o a un milio rojo y milio pustuloso. La ropa debería ser ligera y holgada. El algodón es menos irritante que el poliéster o la lana.

31. ¿Cómo se manifiestan las alergias a los alimentos en niños con dermatitis atópica?

Las alergias a los alimentos tienen un mayor significado en la infancia. El comienzo de la dermatitis frecuentemente coincide con la introducción de ciertos alimentos en la dieta del

lactante. Las alergias a alimentos habituales y los posibles desencadenantes de la dermatitis atópica en niños incluyen huevo, leche, cacahuete, soja y trigo. Globalmente, el 20-30% de los niños con eccema tienen hipersensibilidad a uno o más de estos alérgenos alimentarios. La prueba del parche puede también tener un papel en la identificación de las alergias a alimentos. Habitualmente, no hay pruebas estandarizadas o interpretaciones. Incluso la ingestión continuada de pequeñas cantidades puede provocar inflamación crónica. Los niños tienden a superar la alergia a los alimentos, que son desencadenantes infrecuentes de dermatitis atópica en los adultos. La exclusión arbitraria de numerosos alimentos de las dietas de los lactantes sin evidencia clara de que están implicados puede conducir a malnutrición, y el agente causal debe identificarse mediante provocaciones a doble ciego con el alimento.

32. ¿Cuál es el significado de las alergias a alimentos en los adultos?

Debe evaluarse la alergia a alimentos en los adultos si tienen antecedentes que la sugieren. Las pruebas cutáneas habituales y las determinaciones de IgE específica a alimentos tienen una tasa elevada de resultados positivos falsos. Las pruebas cutáneas inmediatas para alérgenos específicos no indican siempre una sensibilización clínica y los pacientes que superan su dermatitis atópica frecuentemente continúan teniendo pruebas cutáneas positivas. Este hallazgo sugiere que la relación no es exclusivamente dependiente de la desgranulación de los mastocitos mediada por la IgE. Si se piensa que un alimento puede estar causando una dermatitis atópica seria en un determinado paciente, debería hacerse una dieta elemental seguida con reintroducción de los alimentos uno a uno y la observación de brotes.

33. Describa el papel de los aereoalérgenos y los alérgenos domésticos en la dermatitis atópica.

Los aereoalérgenos desempeñan un papel mayor a medida que el niño crece. Hay estudios que demuestran un empeoramiento de los síntomas con las pruebas epicutáneas con aereoalérgenos. La inhalación de aeroalérgenos puede exacerbar la enfermedad cutánea. El suero del 95% de pacientes con dermatitis atópica tiene IgE para ácaros de polvo doméstico, en comparación con el 42% de los pacientes asmáticos. La estimulación linfocitaria específica con ácaros del polvo doméstico está muy elevada en lactantes con dermatitis atópica. La recomendación empírica de evitación de ácaros y caspa de animales podría estar justificada porque su evitación mejora los síntomas.

34. La inmunoterapia mejora los síntomas de rinitis alérgica y asma. ¿Puede utilizarse en dermatitis atópica?

No hay lugar para la inmunoterapia en pacientes con dermatitis atópica. Anecdóticamente, se ha asociado con agravamiento y mejoría de la dermatitis. La inmunoterapia puede ayudar a otras enfermedades atópicas en el paciente.

35. ¿Qué función tienen los agentes infecciosos en los brotes de dermatitis atópica?

Los pacientes con dermatitis atópica tienen una tendencia aumentada al desarrollo de infecciones cutáneas bacterianas y fúngicas. En general, la piel seca produce pequeñas grietas que pueden servir como puerta de entrada a los patógenos cutáneos. Sin embargo, en comparación con otras afecciones cutáneas secas, como la psoriasis, hay una susceptibilidad aún más aumentada de infecciones. Se encontró una deficiencia en péptidos antimicrobianos en la piel de pacientes con dermatitis atópica en comparación con la piel de pacientes con psoriasis, lo que origina una susceptibilidad a *S. aureus.* La piel del 90% de los enfermos con dermatitis atópica está colonizada por *S. aureus* en comparación con solamente el 5% de las

personas sanas. El tratamiento empírico con antibióticos orales a menudo da lugar a una mejoría, incluso cuando la infección es inactiva. La observación de pústulas indica que *S. aureus* puede estar presente.

Ong, PY, Ohtake, T, Brandt, C, et al: Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. N Engl J Med 347:1151-1160, 2002.

36. ¿Cómo se tratan las infecciones bacterianas cutáneas?

Debe administrarse un antibiótico eficaz para el estafilococo, tal como cefalexina o dicloxacilina, durante 3-4 semanas. Algunos pacientes pueden requerir tratamiento más prolongado (6-12 semanas). Puede utilizarse mupirocina en el tratamiento tópico precoz y también puede aplicarse en las fosas nasales de los portadores de estafilococo que tienen recidivas frecuentes cuando se interrumpen los antibióticos. Sin embargo, otros antibióticos tópicos son de poco valor terapéutico y pueden dar lugar a sensibilización, particularmente con la neomicina.

37. Describa el mecanismo inmunológico del brote producido por *S. aureus*.

S. aureus segrega toxinas que actúan como superantígenos, y éstos activan los linfocitos T y los macrófagos. Los cultivos de *S. aureus* en la piel de pacientes atópicos muestran que la mitad de los organismos segregan enterotoxinas A y B y la toxina-1 del síndrome de shock tóxico. Las enterotoxinas actúan como superantígenos con activación marcada de las células, aumento de las síntesis de IgE e inducción de resistencia a los glucocorticoides. La mayoría de los pacientes con dermatitis atópica desarrollan anticuerpos IgE específicos dirigidos contra toxinas estafilocócicas que se encuentran en la piel.

38. ¿Qué otras infecciones pueden contribuir a la dermatitis atópica?

Malassezia furfur (*Pityrosporum ovale*) es una levadura saprofita que puede ser parte de la flora de la piel normal. Está presente habitualmente en las zonas seborreicas de la piel. Los pacientes con dermatitis atópica pueden tener anticuerpos IgE frente a *M. furfur*; estos anticuerpos son más habituales en pacientes con dermatitis de la cabeza y el cuello. Los controles sanos o los pacientes asmáticos rara vez tienen sensibilización IgE a *M. furfur.* El tratamiento implica antimicóticos. Otras lesiones cutáneas incluyen verrugas comunes y molusco contagioso, que probablemente no sean el resultado de un mecanismo inmunológico, sino de una disminución de la resistencia inherente y de un aumento de la autoinoculación.

39. ¿Cómo se manifiesta el herpes simple en la dermatitis atópica?

El herpes simple puede empezar como una calentura y generalizarse. Puede presentarse como vesículas umbilicadas o erosiones agrupadas. La diseminación sistémica, asociada con lesiones vesiculares y pústulas generalizadas, fiebre y síntomas constitucionales, tiene una mortalidad del 20%.

40. ¿Qué puede recomendarse en la prevención de la dermatitis atópica?

La lactancia materna durante los 3 primeros meses se ha asociado con una menor incidencia de dermatitis atópica en pacientes con antecedentes familiares de la enfermedad. En niños, la sensibilización a alérgenos alimentarios puede reducirse retrasando la introducción de elementos sólidos hasta después de los 6 meses de edad. Las madres lactantes deberían evitar la gestión de alimentos de riesgo elevado en niños con tendencia atópica para reducir la sensibilización. La microflora intestinal puede desempeñar un papel en la disminución de la atopia. El lactobacilo administrado a mujeres embarazadas y después del parto a un lactante durante 6 meses produce una disminución del eccema atópico, sugiriendo un papel inmuno-

modulador. Otra microflora intestinal puede ser protectora, incluyendo enterococos y bifidobacterias, mientras que se ha observado más atopia con la flora intestinal que contiene clostridios y *S. aureus*.

Kalliom Ski, M, Salminen, S, Arvilommi, H, et al: Probiotics in primary prevention of atopic disease: A randomized placebo-controlled trial. Lancet 357:1076-1079, 2001.

41. ¿Se asocia la dermatitis atópica con un componente autoinmunitario?

Los primeros estudios que demostraron una sensibilidad a la caspa humana y un aumento en la proliferación celular con extracto de piel humana en pacientes con dermatitis atópica sugirieren un componente autoalergénico implicado. Se ha encontrado IgE para proteínas intracelulares humanas en pacientes con enfermedad grave. Estos anticuerpos no se han hallado en pacientes con otras enfermedades autoinmunitarias, como urticaria crónica y lupus eritematoso sistémico, ni en los controles normales.

Valenta R: Autoallergy: a pathogenetic factor in atopic dermatitis? J Allergy Clin Immunol 105:432-437, 2000.

42. Exponga el papel de los factores emocionales en la dermatitis atópica.

Los factores emocionales inducen brotes de dermatitis atópica. Se debe aconsejar a los pacientes que reduzcan el estrés en la escuela y en casa y buscar ayuda psicológica o modificar la conducta cuando sea apropiado.

43. ¿Qué síntomas oculares pueden observarse?

La queratoconjuntivitis atópica es una forma grave de conjuntivitis, que amenaza la visión, y que ocurre hasta en el 25% de los pacientes con dermatitis atópica. Se ha referido adelgazamiento corneal, o queratocono, hasta en el 15% de los pacientes con queratoconjuntivitis atópica. Además, a menudo se han asociado cataratas subcapsulares anteriores con la queratoconjuntivitis atópica, y el uso de glucocorticoides puede producir empeoramiento de las cataratas posteriores. El frotarse los ojos durante largo tiempo puede contribuir a estos hallazgos.

44. ¿Cómo se trata la dermatitis atópica?

El tratamiento estándar de la dermatitis atópica se centra en preparados tópicos antiinflamatorios y la lubricación de la piel. Los avances en el tratamiento se han dirigido hacia los inmunomoduladores tópicos no glucocorticoideos, que actualmente desempeñan un papel principal en el tratamiento de la dermatitis atópica.

45. ¿Qué medidas deben tomarse para proteger la piel?

El tratamiento debe dirigirse al control del ciclo picor-rascado y a la hidratación de la piel. Las claves son la evitación de desencadenantes y un buen cuidado de la piel. Los principios generales del cuidado de la piel incluyen hidratación y emolientes. La hidratación implica baños cortos (15-20 minutos) en agua templada. Los pacientes deben evitar el agua excesivamente caliente y las inmersiones prolongadas. Debe usarse tan poco jabón como sea posible, y no debería ser secante. Los baños de burbujas pueden producir irritación excesiva. La avena coloidal o la levadura pueden añadirse por su efecto antipruriginoso. Los baños de aceite, sin embargo, no son eficaces porque revisten la capa externa de la piel y podrían evitar la pérdida de exceso de humedad en la piel hidratada. Los pacientes deben secarse empapando y evitar una fricción excesiva con la toalla. Las uñas deben estar recortadas, y deben llevarse guantes de algodón por la noche para disminuir el rascado durante el sueño.

46. ¿Qué emolientes deberían recomendarse?

Las lociones tienen un contenido elevado en agua y bajo en aceite y pueden contener alcohol. Las cremas son de consistencia más espesa, tienen un contenido menor en agua y se prefieren a las lociones. Las cremas deben aplicarse inmediatamente después del baño para retener la hidratación. Las pomadas (p. ej., vaselina), que no tienen ningún contenido en agua, proporcionan una protección mejor contra la xerosis. Los emolientes son menos caros que los glucocorticoides, controlan el picor y no tienen efectos secundarios. Deben evitarse los emolientes que contengan alcohol. Las alternativas más baratas, incluyendo la vaselina y el aceite mineral, pueden ser igualmente efectivos. Otra alternativa barata pero muy efectiva es la crema de ubre. Debe tenerse cuidado de evitar ingredientes irritantes como el metilsalicilato.

47. ¿Qué medicación se recomienda en el tratamiento de la dermatitis atópica?

La base de la medicación tópica en la dermatitis atópica son los glucocorticoides. Se han aprobado los inmunomoduladores tópicos en los últimos años y también tienen un papel importante en el tratamiento. El objetivo del tratamiento debería ser los glucocorticoides de potencia baja, los emolientes para el tratamiento de mantenimiento y los glucocorticoides de potencia intermedia y alta en las agudizaciones. En la afectación facial, pueden tomarse en consideración los inmunomoduladores tópicos (tacrolimus, pimecrolimus) como primera línea de tratamiento.

48. ¿Cómo deberían prescribirse los glucocorticoides tópicos?

La hidrocortisona al 1% (comprada sin receta) o al 2,5% (disponible con receta) es un glucocorticoide de escasa potencia y útil en pacientes con enfermedad leve. Una crema de glucocorticoide de potencia media (triamcinolona al 0,1%) puede usarse si la enfermedad es más grave. Los glucocorticoides tópicos de potencia elevada pueden utilizarse durante un corto período en algunos pacientes en las agudizaciones y después reducirse a una potencia menor cuando las lesiones mejoran. Las áreas de piel liquenificada pueden requerir glucocorticoides más potentes en una formulación más espesa durante períodos prolongados. Los glucocorticoides tópicos deberían aplicarse dos veces al día y pueden mezclarse con una base emoliente. Los ungüentos y las cremas tienen una consistencia más espesa y pueden aumentar la potencia de un glucocorticoide químicamente equivalente de una loción. Los vendajes oclusivos aumentan aún más la potencia del glucocorticoide. Los glucocorticoides sistémicos pueden usarse en las agudizaciones graves, pero al interrumpirlos las agudizaciones de rebote pueden ser importantes. Por lo tanto, los pacientes deberían comprender bien la subida y bajada de la medicación. Pueden utilizarse ciclos breves junto con una pauta tópica intensificada. Los pacientes pueden beneficiarse también de una dosis de mantenimiento (2-3 veces por semana) para tener las agudizaciones controladas.

49. ¿Cuáles son los efectos secundarios de los glucocorticoides tópicos?

Los efectos secundarios incluyen atrofia cutánea, telangiectasia, estrías y supresión del eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal. Los glucocorticoides de potencia ultraelevada tienen un perfil más pronunciado de efectos secundarios y deben prescribirse juiciosamente. Se debe instruir a los pacientes acerca de la duración de su uso y las zonas que se deben evitar. Los glucocorticoides de potencia elevada no tienen que aplicarse en la cara, los genitales y las áreas intertriginosas, y deberían usarse solamente durante períodos cortos.

50. Describa el papel de los inmunomoduladores tópicos no glucocorticoideos, tacrolimus y pimecrolimus.

El tacrolimus y el pimecrolimus son medicaciones tópicas no glucocorticoideas indicadas para la dermatitis atópica que disminuyen la transcripción de citocinas inflamatorias en los linfocitos T

activados. El ungüento con tacrolimus también reduce la colonización estafilocócica en las lesiones de dermatitis atópica. La absorción sistémica es mínima, y se evitan los efectos secundarios de los glucocorticoides. No hay un aumento de la infección, y la respuesta a los antígenos habituales no está disminuida. El papel principal de estos agentes está en la afectación facial, incluyendo los párpados, y en los pacientes pediátricos. La potencia es, aproximadamente, equivalente a la de un glucocorticoide de potencia media. El tacrolimus y el pimecrolimus son mucho más caros que los glucocorticoides tópicos y, por lo tanto, deberían usarse apropiadamente.

51. ¿Cuáles son los efectos adversos del tacrolimus y el pimecrolimus?
Los efectos adversos incluyen quemazón y prurito cutáneo en su aplicación, que debería disminuir con el uso repetido. Se recomienda utilizar protectores solares con esta medicación. El tacrolimus está disponible al 0,03% para los pacientes de más de 2 años y al 0,1% para los mayores de 12 años. El pimecrolimus al 1% está aprobado en niños de más de 2 años de edad pero se ha utilizado inocuamente en lactantes de tan sólo 3 meses de edad.

52. Describa el papel de los antihistamínicos.
Muchos pacientes experimentan alivio del picor con los antihistamínicos, pero no está claro si esto se debe al efecto antipruriginoso o sedante. La dosificación por la noche puede proporcionar un efecto antihistamínico sin sedación durante el día. Los anti-H_1, hidroxizina y cetirizina, son particularmente eficaces porque bloquean alguna parte de la respuesta tardía mediada por la IgE. La hidroxizina puede utilizarse en dosis elevadas (2 mg/kg/día o 75-100 mg) a la hora de acostarse. El uso diario de cetirizina puede reducir el uso de antihistamínicos H_1 adicionales y puede tener un efecto ahorrador de glucocorticoides al disminuir la duración del uso de glucocorticoides tópicos de potencia elevada. Dado que los antihistamínicos tópicos pueden ser sensibilizantes, no se recomienda la aplicación directa sobre la piel. Una única dosis de doxepina, un antidepresivo tricíclico con efectos antihistamínicos, puede ser eficaz. Los anti-H_2 pueden ser un apoyo útil en el prurito refractario.

PUNTOS CLAVE: TRATAMIENTO DE LA DERMATITIS ATÓPICA 

1. Hidratación y emolientes tópicos.
2. Evitar la sequedad excesiva de la piel por jabones y agua caliente.
3. Glucocorticoides tópicos.
4. Inmunomoduladores tópicos (tacrolimus y pimecrolimus).

53. ¿Qué efecto tienen los vendajes en la dermatitis atópica?
Los vendajes húmedos son muy eficaces como terapéutica de apoyo en las agudizaciones. El ungüento se aplica directamente después del baño seguido de un vendaje húmedo con una cubierta seca. Pueden aplicarse pijamas húmedos sobre las lociones si están implicadas las extremidades, y cubrirlas con un par de pijamas secos o sudadera. Pueden utilizarse medias y guantes para la cara y las manos. Este abordaje es más apropiado para utilizarlo por la noche.

54. Describa el uso del extracto de alquitrán en la enfermedad grave.
Los extractos de alquitrán pueden aplicarse durante el baño si las medidas mencionadas anteriormente no son eficaces. El uso agudo puede producir hinchazón e irritación y no se tolera bien a causa del olor.

55. Exponga el papel de la fototerapia.

La fototerapia combinada con PUVA (psoralenos más radiación ultravioleta A) o combinaciones de ultravioleta A (UVA) y ultravioleta B (UVB) ayuda a controlar la enfermedad. La combinación de UVA y UVB es mejor que cualquiera de las dos terapéuticas aisladas, pero las desventajas incluyen un riesgo aumentado de cáncer cutáneo y elevado. El médico que trata el problema debería tener experiencia en dermatitis atópica y en fototerapia.

56. ¿Cómo se utiliza la ciclosporina? ¿Cuáles son sus efectos secundarios?

Se ha demostrado que la ciclosporina oral (3-6 mg/kg/día) es beneficiosa en la dermatitis atópica grave que no responde a los glucocorticoides tópicos, pero su uso está limitado por sus efectos secundarios, que incluyen náuseas, hipertricosis, hipertensión, parestesias y toxicidad hepática y renal. Deben vigilarse la presión sanguínea y la función renal. La ciclosporina se usa típicamente durante 6 semanas, y la enfermedad puede rebrotar al interrumpirla. No se ha demostrado que la ciclosporina tópica sea eficaz. El tacrolimus oral (FK506) tiene un perfil similar de efectos secundarios y también se ha empleado.

57. ¿Qué otros fármacos se han usado?

La azatioprina y el metotrexato pueden ser útiles. El interferón gamma puede ser útil en la dermatitis atópica refractaria. La inmunoglobulina intravenosa dosificada a 2 g/kg demostró mejoría clínica, disminución del uso de glucocorticoides y reducción de la reactividad a las pruebas cutáneas con alérgenos. Estas modalidades son caras y requieren instruir al paciente. Los antagonistas de los leucotrienos pueden tener un papel en el tratamiento de la dermatitis atópica. Se ha notificado que las medicinas de plantas chinas son útiles, pero su contenido no se ha caracterizado bien. Muchas formulaciones contienen glucocorticoides y ha habido una asociación con toxicidad hepática.

58. ¿Qué recomendaciones deben hacerse a los pacientes con dermatitis atópica respecto a la vacunación de la viruela?

La viruela se ha convertido en una preocupación como agente de bioterrorismo. Se han ofrecido vacunaciones a determinados grupos; sin embargo, los pacientes con dermatitis atópica (o antecedentes de ésta) no deberían recibir la vacuna por la posibilidad de un eccema por vacunación. Los pacientes cuyos contactos domésticos tengan afecciones cutáneas agudas o crónicas descamativas tampoco deberían recibir la inmunización. El eccema por vacunación es una dermatitis vesiculopapular local o diseminada, y en un estudio se requirió hospitalización prolongada en el 60% de los pacientes. Puede desarrollarse en pacientes con remisión completa de la dermatitis atópica. La inmunoglobulina intravenosa puede tener un papel en la inmunización segura de pacientes con eccema.

59. Enumere las indicaciones para referir a un dermatólogo o a un alergólogo.

- Enfermedad grave o persistente.
- Enfermedad que no responde a terapéutica de primera línea.
- Eritrodermia o descamación extensa.
- Enfermedad que requiere más de un ciclo de glucocorticoides sistémicos o ingreso en el hospital.
- Necesidad de identificar alérgenos y desencadenantes.
- Pacientes con necesidad de instrucción intensa.
- Asma o rinitis asociadas.
- Calidad de vida deteriorada.
- Complicaciones de la enfermedad.
- Diagnóstico incierto.

60. ¿Cuál es el pronóstico de la dermatitis atópica?

La dermatitis atópica es una enfermedad crónica, recidivante, que puede ser extremadamente frustrante para las familias. Habitualmente, puede controlarse con una disminución de los desencadenantes y con tratamientos locales. El consejo a los pacientes debería incluir el hecho de que no hay disponible una cura inmediata. La calidad de vida puede deteriorarse mucho debido a la alteración de la integración en la escuela y la familia, y al poco sueño por el picor intenso. Los padres de los pacientes con dermatitis atópica y asma creen que la dermatitis atópica es más difícil de tratar. Son vitales la educación y el apoyo. Un plan de acción en dermatitis atópica (similar al usado en el asma) puede ser útil. Para información adicional, el paciente puede contactar con la National Eczema Association for Science and Education de Estados Unidos (800-818-7456; www.nationaleczema.org).

PÁGINA WEB



National Eczema Association for Science and Education: www.nationaleczema.org

BIBLIOGRAFÍA

1. Bjorksten B, Sepp E, Julge K, et al: Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. J Allergy Clin Immunol 18:516–520, 2001.
2. Boguniewicz, M, Fiedler, VC, Raimer, S, et al: Pediatric Tacrolimus Study Group. A randomized, vehicle-controlled trial of tacrolimus ointment for treatment of atopic dermatitis in children. J Allergy Clin Immunol 102:637–644, 1998.
3. Bratton DL, et al: GM-CSF inhibition of monocyte apoptosis contributes to the chronic monocyte activation in atopic dermatitis. J Clin Invest 95:211–218, 1995.
4. Bratton DL, May KR, Kailey JM, et al: Staphylococcal toxic shock syndrome toxin-1 inhibits monocyte apoptosis. J Allergy Clin Immunol 103; 895–900, 1999.
5. Bunikowski R, Mielke M, Skarabis H, et al: Prevalence and role of serum IgE antibodies to the *Staphylococcus aureus*-derived superantigens. J Allergy Clin Immunol 103:119–124, 1999.
6. Carucci JA, Washenik K, Weinstein A, et al: The leukotriene antagonist zafirlukast as a therapeutic agent for atopic dermatitis. Arch Dermatol 134:785–786, 1998.
7. Christophers E, Henseler T: Contrasting disease patterns in psoriasis and atopic dermatitis. Arch Dermatol Res 279 Suppl:S48–51, 1987.
8. Cookson WO, Young RP, Sanford AJ, et al: Maternal inheritance of atopic IgE responsiveness on chromosome 11q. Lancet 340:381–384, 1992.
9. Cookson WO, Ubhi B, Lawrence R, et al: Genetic linkage of childhood atopic dermatitis to psoriasis susceptibility loci. Nat Genet 27:372–373, 2001.
10. Cooper KD: Atopic dermatitis: recent trends in pathogenesis and therapy. J Invest Dermatol 1994; 102:128–137, 1994.
11. Cooper KD, Kazmierowski JA, Wuepper KD, Hanifin JM: Immunoregulation in atopic dermatitis: functional analysis of T-B cell interactions and the enumeration of Fc receptor-bearing T cells. J Invest Dermatol 80:139–345, 1983.
12. Diepgen TL: Early Treatment of the Atopic Child Study Group. Pediatr Allergy Immunol 13:278–286, 2002.
13. Eichenfield LF, Lucky AW, Boguniewicz M, et al: Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents. J Am Acad Dermatol 46:495–504, 2002.
14. Forrest S, Dunn K, Elliott K, et al: Identifying genes predisposing to atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 104:1066–1070, 1999.
15. Gdalevich M, Mimouni D, David M, Mimouni M: Breast-feeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. J Am Acad Dermatol 45:520–527, 2001
16. Hanifin JM, Ling MR, Langley R, et al: Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients: part I, efficacy. J Am Acad Dermatol 44:S28–38, 2001.
17. Hanifin JM, Rajka G: Diagnostic features of atopic dermatitis. Acta Derm Venereol 92(suppl):44–47, 1980.
18. Hanifin JM, Schneider LC, Leung DY, et al: Recombinant interferon gamma therapy for atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol 28:189–197, 1993.
19. Hopkins T, Clark RAF: The Eczemas. In Callen JP(ed): Current Practice of Dermatology. New York, McGraw, 1996, pp 68–75.

20. Joint Task Force on Practice Parameters, *Ann Allergy Asthma Immunol*. 79:197–211, 1997.
21. Jolles S, Hughes J, Rustin M, et al: Intracellular interleukin-4 profiles during high-dose intravenous immunoglobulin treatment of therapy-resistant atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol 40:121–123, 1999.
22. Jones SM, Sampson HA: The role of allergens in atopic dermatitis. Clin Rev Allergy 11:471–490, 1993.
23. Kalliomaki M, Salminen, S, Arvilommi, H, et al: Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial. Lancet 357:1076–1079, 2001.
24. Keane FM: Analysis of Chinese herbal creams prescribed for dermatological conditions: BMJ 318:563–564, 1999.
25. Klein PA, Clark RA: An evidence-based review of the efficacy of antihistamines in relieving pruritus in atopic dermatitis. Arch Dermatol; 135:1522–1525, 1999.
26. Koro OF, Furutani K, Hide M, et al: Chemical mediators in atopic dermatitis: Involvement of leukotriene B4 released by a type I allergic reaction in the pathogenesis of atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 103:663–670, 1999.
27. Kuster W, Peterson M, Christophers E, et al: A family study of atopic dermatitis: Clinical and genetic characteristics of 188 patients and 2,151 family members. Arch Dermatol Res 282:98–102, 1990.
28. Lane JM, Ruben FL, Neff JM, Millar JD: Complications of small pox vaccination, 1968. National surveillance in the United States. N Engl J Med 281:1201–1208, 1969.
29. Larsen FS, Holm NV, Henningsen K: Atopic dermatitis. A genetic-epidemiologic study in a population-based twin sample. J Am Acad Dermatol 15:487–494, 1986.
30. Lee YA, Wahn U, Kehrt R, et al: A major susceptibility locus for atopic dermatitis maps to chromosome 3q21. Nat Genet 26:470–473, 2000.
31. Leroy BP, Boden G, Sachapelle JM, et al: A novel therapy for atopic dermatitis with allergen-antibody complexes: a double-blind, placebo controlled study. J Am Acad Dermatol 28:232–239, 1993.
32. Leung DYM: Atopic dermatitis: New insights and opportunities for therapeutic intervention. J Allergy Clin Immunol 105: 860–876, 2000.
33. Mazer BD, et al: An open-label study of high-dose intravenous immunoglobulin in severe childhood asthma. J Allergy Clin Immunol 87:976–983, 1991.
34. Meingassner JG, Grassberger M, Fahrngruber H, et al: A novel anti-inflammatory drug, SDC ASM 981, for the topical and oral treatment of skin diseases: in vivo pharmacology. Br J Dermatol 137:568–576, 1997.
35. Morale J, et al: CTACK, a skin-associated chemokine that preferentially attracts skin-homing memory to T cell. Proc Natl Acad Sci USA 96: 14470–14475, 1999.
36. Nickel RB, Beck LA, Stellato C, et al: Chemokines and allergic disease. J Allergy Clin Immunol 104:723–742, 1999.
37. Ong, PY, Ohtake, T, Brandt, C, et al: Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. N Engl J Med 347:1151–1160, 2002.
38. Picker LJ, Martin RJ, Trumble A, et al: Differential expression of lymphocyte homing receptors by human receptors by human memory/effector T cells in pulmonary versus cutaneous immune effector sites. Eur J Immunol 24:1269–1277, 1994.
39. Pincelli CF, et al: Neuropeptides in skin from patients with atopic dermatitis: An immunohistochemical study. Br J Dermatol 122: 745–750, 1990.
40. Reinhold U, Kukel S, Brzoska J, et al: Systemic interferon gamma treatment in severe atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol 29:58–63, 1993.
41. Reitamo S: Tacrolimus: A new topical immunomodulatory therapy for atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 107:445–448, 2001.
42. Reitamo S, Rustin M, Ruzicka T, et al: Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone butyrate ointment in adult patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 109:547–555, 2002.
43. Reitamo S, Van Leent EJ, Ho V, et al: Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone acetate ointment in children with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 109:539–546, 2002.
44. Reitamo S, Wollenberg A, Schopf E, et al: Safety and efficacy of 1 year of tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis. The European Tacrolimus Ointment Study Group. Arch Dermatol 136:999–1006, 2000.
45. Remitz A, Kyllonen H, Granlund H: Tacromlimus ointment reduces staphylococcal colonization of atopic dermatitis lesions. J Allergy Clin Immunol107: 196, 2001.
46. Rikkers SM, Holland GN, Drayton GE, et al: Topical tacrolimus treatment of atopic eyelid disease. Am J Ophthalmol 135:297–302, 2003.
47. Ruiz RG, Kemeny DM, Price JF: Higher risk of infantile atopic dermatitis from maternal atopy than from paternal atopy. Clin Exp Allergy 22:762–766, 1992.
48. Ruzicka T, Bieber T, Schopf E, et al: A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. European Tacrolimus Multicenter Atopic Dermatitis Study Group. N Engl J Med 337:816–821, 1997.
49. Sharp JC, Fletcher WB: Experience of anti-vaccinia immunoglobulin in the United Kingdom. Lancet 1:655, 1973.
50. Shaw JC: Atopic dermatitis. Up-to-Date, Version 11.2, 2003.
51. Sheehan MP, Atherton DJ: A controlled trial of traditional Chinese medicinal plants in widespread non-exudative atopic eczema. Br J Dermatol 126:179–184, 1992.
52. Shimizu EA, Abe R, Ohkawara A, et al: Increase production of macrophage migration inhibitory factor by PBMCs of atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 104:659–664, 1999.

53. Sicherer SH, Sampson H: Food hypersensitivity and atopic dermatitis: Pathophysiology, epidemiology, diagnosis and management. J Allergy Clin Immunol 104:114–122, 1999.
54. Sly RM: Allergic Disorders: Atopic Dermatitis. In Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds): Nelson Textbooks of Pediatrics, 16th ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2000, pgs 681–684.
55. Taha RA, Leung DYM, Ghaffar O: In vivo expression receptor mRNA in atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 102:245–550, 1998.
56. Trepka MJ, Heinrich, J, Wichmann, HE: The epidemiology of atopic diseases in Germany: an east-west comparison. Rev Environ Health 11:119–131, 1996.
57. Valenta R: Autoallergy: a pathogenetic factor in atopic dermatitis? J Allergy Clin Immunol 105:432–437, 2000.
58. Van Leent EJM, et al: Effectiveness of the ascomycin macrolactam ADZ ASM 981 in the topical treatment of atopic dermatitis. Arch Dermatol 134:805–809, 1998.
59. Wollenberg A, Kraft S, Oppel T, Bieber T: Atopic dermatitis: pathogenetic mechanisms. Clin Exp Dermatol 25:530–534, 2000.
60. Wollenberg A, Sharma S, von Bubnoff D, et al: Topical tacrolimus (FK506) leads to profound phenotypic and functional alterations of epidermal antigen-presenting dendritic cells in atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 107:519–525, 2001.
61. Yawakar N, et al: Enhanced expression of eotaxins and CCR3 in atopic dermatitis. J Invest Dermatol 113:43–48, 1999.

ALERGIAS OCULARES

Mark Zlotlow, M.D.

1. ¿Qué enfermedades se incluyen en el estudio de las alergias oculares?

Los términos *alergia ocular* y *conjuntivitis alérgica* a menudo se utilizan de forma indistinta. Hay varios tipos de enfermedad ocular.

- Conjuntivitis alérgica.
- Queratoconjuntivitis alérgica.
- Conjuntivitis vernal.
- Conjuntivitis papilar gigante.
- Alergia de contacto.

2. ¿Por qué son importantes estas enfermedades?

La importancia de estas enfermedades, especialmente de la conjuntivitis alérgica, se basa en su frecuencia. La queratoconjuntivitis alérgica y la conjuntivitis vernal pueden producir, ambas, lesiones corneales y deterioro visual. Sin embargo, en general, estos trastornos no deterioran permanentemente la visión.

3. ¿Qué otros trastornos oculares tienen que ver con el alergólogo?

El síndrome de ojo seco y la blefaritis son importantes por su frecuencia, pero no son enfermedades alérgicas. El diagnóstico diferencial del ojo rojo y la inflamación de la conjuntiva también es importante. Una cuestión importante para el alergólogo es el tratamiento frente a la remisión a un oftalmólogo.

4. ¿Qué hace a la conjuntiva un órgano inmunológicamente activo?

Como la conjuntiva forma una barrera ante sustancias exógenas, se espera que tenga un repertorio inmunológico sofisticado. En circunstancias normales, están presentes varias células activas en lo que respecta a fagocitosis y en el proceso y eliminación del antígeno. Estas células incluyen linfocitos, neutrófilos y células plasmáticas. En algunas de estas funciones están implicadas estructuras específicas. Las papilas de la conjuntiva palpebral contienen células inflamatorias y elementos tisulares inespecíficos. Pueden encontrarse folículos en la conjuntiva normal, especialmente en el fórnix inferior. Estos folículos están llenos de linfocitos, predominantemente CD8+, en diversos estadios de desarrollo. Se encuentran linfocitos CD4+ y también CD8+ en la lámina propia. Las células mononucleares en el epitelio también incluyen células de Langerhans.

Friedlaender MH: Ocular Allergy. In Middleton E, Reed CE et al (eds): Allergy: Principles and Practice, 4th ed. St. Louis, Mosby, 1993 p 1651.

Bielory L: Allergic and immunologic disorders of the eye. In Middleton E, Ellis E et al (eds): Allergy: Principles and Practice, 5th ed. St. Louis: Mosby, 1998, p 1148.

5. ¿Qué tipos de mastocitos se encuentran en la conjuntiva?

En la conjuntiva se encuentran dos tipos de mastocitos: MC_t y MC_{tc}. Los primeros contienen solamente triptasa en sus gránulos. Predominan en las superficies mucosas y aumentan

marcadamente en la sensibilización a aeroalérgenos. Su función depende de la presencia de linfocitos T. Los MC_{tc} contienen triptasa y además quimasa en sus gránulos. Son independientes de los linfocitos T y se encuentran en los procesos fibróticos. En la conjuntiva normal, los mastocitos son predominantemente del subtipo MC_{tc}.

Irani A: Ocular mast cells and mediators. Allergy Clin North Am 17:1-13, 1997.

6. ¿Cómo se explora la conjuntiva?

Para explorar la conjuntiva bulbar, se retrae suavemente el párpado opuesto y entonces se pide al paciente que mire arriba o abajo según sea apropiado. La conjuntiva palpebral inferior puede plegarse hacia fuera para su exploración colocando un dedo junto a los vértices del párpado y tirando hacia abajo. La conjuntiva palpebral superior se examina plegando hacia fuera el párpado. Mientras el paciente está mirando hacia abajo, se sujeta el párpado superior y su base con una torunda de algodón. Entonces, se tira hacia arriba y afuera. Para volver el párpado a su posición normal, se pide al paciente que mire hacia arriba.

7. ¿Cómo se hace un frotis conjuntival para eosinófilos? ¿Por qué es útil?

El saco conjuntival inferior se anestesia con una gota de anestésico tópico. Después de un intervalo suficiente, la superficie interna del párpado inferior se frota suavemente con una espátula de platino varias veces. El material se extiende sobre una placa de cristal y se tiñe con una tinción apropiada, como la tinción de Hansel. Se examinan las placas para detectar la presencia de eosinófilos o gránulos eosinofílicos.

Las personas no alérgicas no tienen eosinófilos. Por lo tanto, la presencia de éstos o sus gránulos apoya fuertemente el diagnóstico de conjuntivitis alérgica. La tasa de frotis positivos es variable dependiendo de la población de pacientes y de la cronicidad de la enfermedad.

Bielory L, Frielander M, Fujishima H: Allergic conjunctivitis. Allergy Clin North Am 17:19-31, 1997.

PUNTOS CLAVE: INMUNOLOGÍA CLAVE DE LA CONJUNTIVA 

1. Dado que la conjuntiva forma una barrera ante sustancias exógenas, tiene un repertorio inmunológico sofisticado.
2. En circunstancias normales, varias células (linfocitos, neutrófilos y células plasmáticas) son activas para la fagocitosis y para el procesamiento y eliminación de antígenos.
3. Las pupilas de la conjuntiva palpebral contienen un conjunto de células inflamatorias inespecíficas y de elementos tisulares.
4. Los folículos en la conjuntiva normal, especialmente en el fórnix inferior, están llenos de linfocitos, predominantemente CD8+, en diversos estadios de desarrollo.
5. Se encuentran linfocitos CD4+ y también CD8+ en la lámina propia.
6. Las células mononucleares en el epitelio también incluyen células de Langerhans.

CONJUNTIVITIS ALÉRGICA

8. Enumere los síntomas de la conjuntivitis alérgica (CA).

- Picor, ocular y periocular.
- Enrojecimiento.

- Lagrimeo.
- Escozor.
- Pinchazos.
- Secreción acuosa.
- Fotofobia.

9. ¿Cuál de estos síntomas es el más característico de la CA?

El picor de ojos es el síntoma más característico y a menudo el predominante. En la dermatitis de contacto es el picor de párpados. El picor ocurre en otros trastornos, como ojos secos, pero habitualmente no es el síntoma predominante.

Bielory L, Frielander M, Fujishima H: Allergic conjunctivitis. Allergy Clin North Am 17:19-31, 1997.

10. Enumere los signos de la CA.

- Enrojecimiento: por lo general, de intensidad leve a moderada. El enrojecimiento intenso sugiere otro diagnóstico.
- Hinchazón (quemosis): habitualmente es sutil y se visualiza con lámpara de hendidura. En ocasiones, es marcada y desproporcionada al enrojecimiento.
- Apariencia lechosa de la conjuntiva palpebral. A causa del edema, los vasos sanguíneos están oscurecidos, dando una apariencia lechosa. Una apariencia aterciopelada, de color rojo oscuro, sugiere una causa bacteriana.
- En el estadio agudo se puede observar un exudado blanco, que puede hacerse filamentoso en el estadio crónico.
- Son frecuentes el edema de párpado y las equimosis (ojeras del alérgico). Éstos se atribuyen a un retorno venoso impedido desde la piel y los tejidos subcutáneos. Sin embargo, falta una prueba de esta atribución.
- Dado que la CA, habitualmente, ocurre junto con la rinitis alérgica, están presentes los signos y síntomas de ésta.

11. ¿Cuáles son las diferencias entre la CA estacional y perenne?

Ambos trastornos comparten la misma fisiopatología. Las diferencias se basan, primariamente, en la duración de los síntomas y en los aeroalérgenos que producen los síntomas. La **CA estacional** ocurre mucho más a menudo, habitualmente acompañada de rinitis alérgica. Los síntomas están producidos por aeroalérgenos estacionales, habitualmente pólenes específicos. En el 78% de los pacientes, está aumentada la IgE específica. En el 96% de los pacientes afectados, la IgE específica en el líquido de las lágrimas también está elevada. La duración de la estación se correlaciona con las estaciones de polinización de los alérgenos específicos.

La **CA perenne** ocurre con menos frecuencia. Los ácaros, los epitelios de animales y la sensibilidad a plumas son los aeroalérgenos causales habituales. Aunque, como implica el nombre, los síntomas son perennes, puede haber agudizaciones estacionales. También se encuentran tasas altas de IgE específica para el agente causal en el suero y en el líquido lagrimal.

Bielory L, Frielander M, Fujishima H: Allergic conjunctivitis. Allergy Clin North Am 17:19-31, 1997.

12. ¿Qué es la prueba de provocación conjuntival?

Un polen responsable se instila en el saco conjuntival. En la persona sensible, se producen los síntomas y signos típicos de la CA. Las reacciones se puntúan mediante un sistema que incluye factores objetivos y subjetivos, como edema conjuntival, quemosis, lagrimeo y prurito.

Irani A: Ocular mast cells and mediators. Allergy Clin North Am 17:1-13, 1997.

13. ¿Por qué es útil la provocación conjuntival?

Es uno de los métodos originales para establecer la sensibilidad específica y es particularmente útil para valorar la medicación antialérgica, la inmunoterapia y la fisiopatología de la afección. Como prueba diagnóstica, puede revelar sensibilidades específicas del ojo que no provocan síntomas nasales. En un estudio, la provocación conjuntival se ha correlacionado con el RAST en el 71% de los casos. Del 29% de los casos no correlacionados, la prueba de provocación fue positiva pero el RAST fue negativo en el 6% de los casos. Como prueba diagnóstica, es más útil en pacientes que solamente tienen un número pequeño de sensibilizaciones.

Bielory L: Allergic and immunologic disorders of the eye. En Middleton E, Ellis E et al (eds): Allergy: Principles and Practice, 5th ed. St. Louis: Mosby, 1998, p 1148.

14. Describa una técnica estandarizada para realizar una prueba de provocación.

En la técnica estandarizada, el ojo contralateral es el control. En la visita inicial, se determina el umbral de sensibilidad. Si se está estudiando un fármaco, la prueba es bilateral. Se administran dosis crecientes de alérgeno cada 10 minutos hasta que se consigue una prueba positiva. Los factores como eritema, quemosis, lagrimeo y prurito se evalúan de acuerdo con un sistema predeterminado de puntuación. Después de, aproximadamente, 3 a 7 días, la dosis umbral se administra otra vez para asegurar la reproducibilidad del efecto.

Aproximadamente 1 semana más tarde, el fármaco probado se administra en un ojo y el placebo en el otro ojo. Diez minutos después, se administra la dosis umbral en ambos ojos. Los síntomas y signos se evalúan 3 y 10 minutos después. La reprovocación se hace 2-4 horas más tarde para determinar la duración del efecto del fármaco.

Abelson MB, Smith LS: Levocabastine: Evaluation in the histamine and compound 40/80 models of ocular allergy in humans. Ophthalmology 95:1494-1497,1988.

15. En las provocaciones conjuntivales, hay reacciones de fase precoz y fase tardía. ¿En qué se diferencian estas reacciones de otras además de en el tiempo de comienzo?

En ambas reacciones, los mastocitos son las células centrales del proceso. La administración de un extracto de polen de gramíneas a una persona sensibilizada da lugar a síntomas marcados al cabo de 20 minutos. Remiten en 40 minutos. Durante este tiempo existe un aumento marcado en triptasa, histamina y TAME-esterasa debido a la desgranulación del mastocito. También se liberan en minutos el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α).

A las 6 horas hay una segunda reacción con otro pico de histamina y un aumento en la proteína catiónica del eosinófilo. No hay aumento en triptasa y pocos basófilos. En este punto, el infiltrado celular contiene mastocitos, neutrófilos, eosinófilos y macrófagos. Hay pocos linfocitos T CD4+ y CD8+. Las moléculas de adhesión, selectina E u ICAM-1 están aumentadas. Este escenario explica el aumento de eosinófilos y de granulocitos en la reacción de fase tardía.

McGill JL, Holgate ST, Church MK, et al: Allergic eye disease mechanisms. Br J Ophthamol 82:1203-1214,1998.

16. ¿Qué subtipos de mastocitos están aumentados en la CA?

Los mastocitos MC_t están modestamente aumentados en el epitelio y en el subepitelio de la CA estacional y perenne. En la CA, muchos mediadores proinflamatorios están aumentados. Incluyen histamina, leucotrieno, prostaglandina (PGD_2), triptasa, carboxipeptidasa A, catepsina G, factor activador de plaquetas y otros quimioatrayentes.

McGill JL, Holgate ST, Church MK, et al: Allergic eye disease mechanisms. Br J Ophthamol 82:1203-1214,1998.

17. ¿Qué citocinas se liberan en la CA y en la queratoconjuntivitis vernal?
Véase la tabla 10-1.

TABLA 10-1. • CITOCINAS LIBERADAS EN LA CA Y LA QUERATOCONJUNTIVITIS VERNAL

Citocina	Lágrima	Tejido	Suero
IL-1β	↑QCV	↓QCV	↑QCV
IL-2	↑CAE-CAP		
IL-4	↑CAE-CAP	↑CAE	
IL-5	↑CAE-CAP	↑CAE	
IL-6	↑QCV	↑CAE-QCV	
IL-8		↑CAE	
IL-10	↓CAE-CAP		
TNF-α	↑CAE	↑CAE	↑QCV
IFN-γ	↓CAE-CAP		

IFN-γ: interferón gamma; IL: interleucina; TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa.
De Bonini S, Lambiase A, Sacchetti M, Bonini S: Cytokines in ocular allergy. Int Ophtalmol Clin 43:95-103, 2003.

18. ¿Cuáles son las funciones de los factores solubles liberados?
Véase la tabla 10-2.

TABLA 10-2. • FUNCIONES DE LOS FACTORES SOLUBLES

Factor	Función
Interleucina-4	1. Cambia a los linfocitos B para producir IgE en vez de IgM 2. Promueve el crecimiento del linfocito T cooperador y su diferenciación
Interleucina-5	1. Promueve el crecimiento y la diferenciación de los eosinófilos 2. Quimioatrayente y agente cebador para eosinófilos
Interleucina-6	1. Aumenta la función de los linfocitos T y B 2. Potencia la síntesis de IL-4 de los linfocitos B
Factor de célula madre	1. Regula el crecimiento y diferenciación del mastocito 2. Aumenta la liberación del mediador del mastocito dependiente de IgE 3. Producción y liberación de citocinas 4. Quimioatrayente para mastocitos
TNF-α	1. Agente primario de las células secretoras de mediadores 2. Regulación al alza de moléculas de adhesión

19. Los eosinófilos se encuentran característicamente en grandes cantidades en la CA. ¿Qué factores liberan que contribuyen a la patología?

- Proteína básica mayor.
- Proteína catiónica del eosinófilo.
- Neurotoxina derivada del eosinófilo.

20. ¿Cuáles son las clases de fármacos disponibles para el tratamiento? ¿Cuáles son sus ventajas y desventajas?

Véase la tabla 10-3.

TABLA 10-3. • VENTAJAS E INCONVENIENTES DE LOS FÁRMACOS UTILIZADOS PARA TRATAR LA CONJUNTIVITIS ALÉRGICA

Clase de fármaco	Ventajas	Inconvenientes
Antihistamínicos orales	Facilidad de administración Particularmente útil en la rinitis alérgica coexistente Algunos se despachan sin receta o como genérico; por lo tanto, son menos caros	Con frecuencia necesitan complementarse con agentes tópicos Pueden tener efectos secundarios generalizados Puede aumentar la sequedad ocular
Descongestivos-antihistamínicos tópicos	Disponibles sin receta Pocos efectos secundarios Pueden considerarse tratamiento de primera línea en los casos leves	El uso excesivo produce una conjuntivitis medicamentosa, aumento en la inyección conjuntival e hiperemia de rebote que puede persistir tras interrumpir las gotas Habitualmente eficaz sólo en los casos leves
Antihistamínicos tópicos (p. ej., levocabastina, azelastina, emedastina)	Potencia demostrada como antihistamínico tópico en el laboratorio y en estudios clínicos	Requiere receta
Antihistamínico tópico y estabilizador del mastocito (p. ej., olopatadina, ketotifeno)	Modo de acción dual Habitualmente requiere dosis solamente dos veces al día	Requiere receta
Estabilizador de mastocito (p. ej., cromoglicato, lodaxamida)	Inhibe las reacciones de fase precoz y fase tardía Inocuo	El efecto no se presenta hasta que no se utiliza durante 2-5 días; beneficio máximo en 15 días Necesita usarse regularmente 4-6 veces/día; este régimen disminuye el cumplimiento

TABLA 10-3. • VENTAJAS E INCONVENIENTES DE LOS FÁRMACOS UTILIZADOS PARA TRATAR LA CONJUNTIVITIS ALÉRGICA *(Cont.)*

Clase de fármaco	Ventajas	Inconvenientes
Agentes de tipo AINE (p. ej., ketorolaco)	Indicados específicamente para aliviar el picor Propiedades analgésicas	Inocuidad no demostrada todavía en pacientes intolerantes al ácido acetilsalicílico
Glucocorticoides tópicos	Eficaz para uso a corto plazo	Aumenta la presión intraocular Riesgos de facilitar la infección de la córnea y la conjuntiva Riesgos de formación de cataratas

21. ¿Qué tienen en común las combinaciones vendidas sin receta de antihistamínicos-descongestivos?

Todos tienen un antihistamínico, habitualmente la feniramina o la antelzolina. El descongestivo es la nafazolina. Las concentraciones difieren sólo ligeramente entre las distintas marcas.

22. ¿Por qué esta combinación de antihistamínico y descongestivo?

En varios estudios clínicos, la combinación demostró ser más eficaz que uno de los dos agentes aisladamente o que el placebo. En estos estudios, se empleaba provocación conjuntival con alérgenos. El picor y el enrojecimiento fueron los síntomas clínicos evaluados.

23. ¿Son eficaces los preparados disponibles con antihistamínico tópico?

La **levocabastina** se desarrolló específicamente como un antagonista del receptor-H_1 para uso ocular. En estudios animales, ha sido un agente potente y específico con afinidad para la serotonina H_2 y para los lugares del receptor muscarínico. En estudios clínicos en humanos, tiene un comienzo de acción a los 15 minutos y dura, aproximadamente, 16 horas.

La **emedastina** también es un antihistamínico muy selectivo y potente. En varios estudios clínicos de alergia ambiental, era superior en eficacia a la levocabastina. En una prueba de provocación conjuntival, se demostró que era superior al nedocromil en el control del picor y el enrojecimiento. Tenía una eficacia similar al fumarato de ketotifeno al 0,025% para controlar el picor.

La **azelastina** es el tercer antihistamínico selectivo activo por vía tópica en el tratamiento de la CA.

Siret DJ: Oral and topical antihistamines: Pharmacologic properties and therapeutic potential in ocular allergic disease. J Am Optometr Assoc 69(2):77-87,1998.

Orfeo V, Vardaro A, Lena P, et al: Comparison of emedastine 0,05% or nedocromil sodium 2% eye drops and placebo in controlling local reactions in subjects with allergic conjunctivitis. Eur J Ophthalmol 12(4):262-266, 2002.

D'Arienzo PA, Leonardi A, Bensch G: Randomized, double-masked, placebo-controlled comparison of the efficacy of emedastine difumarate 0,05% ophthalmic solution and ketotifen fumarate 0.025% ophthalmic solution in the human conjunctival allergen challenge model. Clin Ther 24(3):409-416, 2002.

Verin P, Easty DL, et al: Clinical evaluation of twice-daily emedastine 0,05% eyedrops (Emadine eye drops) versus levocabastine 0,05% eyedrops in patients with allergic conjunctivitis. Am J Opthalmol 131:691-698, 2001.

Secchi A, Leonardi A, et al: An efficacy and tolerance comparison of emedastine difumarate 0,05% and levocabastine hydrochloride 0,05%: Reducing chemosis and eyelid swelling in subjects with seasonal allergic conjunctivitis. Acta Ophthal Scand Suppl 230:48-51, 2000.

Secchi A, Ciprandi G; et al: Safety and efficacy comparison of emedastine 0,05% solution compared to levocabastine 0,05% ophthalmic suspension in pediatric subjects with allergic conjunctivitis. Acta Ophthal Scand Suppl 230:42-47, 2000.

24. Exponga el papel de los antihistamínicos orales.

Todos los antihistamínicos orales tienen alguna eficacia en la CA, ya que ésta se asocia frecuentemente con la rinitis alérgica. Así, los preparados orales pueden ser útiles como monoterapia para ambos trastornos, y pueden reducir la necesidad de terapéutica tópica a un uso a demanda. No se ha demostrado que los nuevos antihistamínicos no sedantes sean más eficaces en la CA. También comparten los efectos secundarios anticolinérgicos de los preparados antiguos; puede haber sequedad de las membranas mucosas, tanto conjuntivales como orofaríngeas. La sequedad conjuntival puede precipitar síntomas de sequedad ocular.

Los descongestivos orales, que frecuentemente se utilizan en combinación con los antihistamínicos, pueden producir midriasis. En una persona predispuesta, pueden precipitar un ataque de glaucoma agudo de ángulo cerrado.

25. ¿Son útiles los fármacos que estabilizan el mastocito?

Estos agentes parecen estabilizar la membrana del mastocito y, por lo tanto, inhiben la liberación de mediadores de la inflamación. En algunos estudios, la **lodaxamida** evita la liberación de histamina, leucotrienos y sustancia de reacción lenta de la anafilaxis (SRS-A). También inhibe la quimiotaxis del eosinófilo. Todos los fármacos estabilizadores del mastocito tienen una absorción sistémica despreciable. Los efectos secundarios son solamente tópicos, e incluyen quemazón o sensación de pinchazo, hiperemia, lagrimeo, prurito y ojos secos. Todos ellos requieren varios días de uso para empezar a funcionar y son eficaces al máximo sólo después de varias semanas de uso regular. Así pues, la terapéutica para la CA estacional debe iniciarse varias semanas antes del inicio de la estación para obtener una eficacia máxima.

El **cromoglicato disódico** al 4% es el fármaco más antiguo de esta clase. Se ha utilizado ampliamente en la CA y ha sido levemente efectivo para este propósito. Requiere un uso frecuente (4 veces/día) para un efecto máximo.

La **lodaxamida** es un estabilizador del mastocito más potente que el cromoglicato. Tiene mayor actividad en la conjuntivitis vernal, la queratoconjuntivitis atópica y la conjuntivitis papilar gigante.

El **nedocromil**, en solución al 2%, es otro estabilizador del mastocito con una eficacia probada en la CA. En una prueba de provocación con alérgeno en doble ciego, controlado con placebo, fue igualmente eficaz que la levocabastina tras 2 semanas. Redujo la concentración de histamina y PGD_2 en las lágrimas y el porcentaje de mastocitos 3H4-positivos. En contraste, la levocabastina tiene propiedades antihistamínicas pero también reduce la expresión de molécula de adhesión intercelular (ICAM-1) en los vasos sanguíneos de la conjuntiva.

El **pemirolast** al 0,1%, como el cromoglicato, debe dosificarse 4 veces al día.

Abelson MB, McGarr PJ, Richard KP: Anti-allergic therapies. Textbook of Ocular Pharmacology, 1997, pp 609-633.

Ahluwalia P; Anderson D; et al: Nedocromil sodium reduces the symptoms of conjunctival allergin challenge by different mechanisms. J Allergy Clin Immunol 108:449-454, 2001.

26. ¿Por qué es eficaz en la CA el ketorolaco, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo?

La trometamina ketorolaco al 0,5% ha sido eficaz para aliviar el picor en la CA. Es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) muy potente que inhibe la prostaglandina sintetasa. Se ha demostrado que reduce la prostaglandina E_2 en las lágrimas. Se ha demostrado que tanto la PGE_2 como la PGI_2 inducen prurito. En estudios ambientales estacionales, fue superior al placebo en la reducción de síntomas de inflamación, picor, hinchazón ocular, quemazón y pinchazo. El efecto secundario más habitual es una quemazón leve al administrarlo. No se ha establecido la inocuidad en las personas sensibles al ácido acetilsalicílico.

27. Resuma la eficacia de fármacos con propiedades combinadas antihistamínicas y estabilizadoras del mastocito.

Hasta la fecha, los ensayos comparativos indican que los fármacos estabilizadores del mastocito/antihistamínicos probablemente son el tratamiento más eficaz en la conjuntivitis alérgica, con excepción de los glucocorticoides. En EE.UU., no son claramente los más baratos.

28. ¿Cómo se compara el fumarato de ketotifeno con el cromoglicato?

El ketotifeno es el compuesto de la familia del fumarato de ketotifeno al 0,025%, que ha estado disponible desde hace muchos años en el tratamiento del asma y de la rinitis alérgica. En un estudio controlado con provocación de alérgeno, se demostró que una única dosis de ketotifeno era superior a un ciclo de 2 semanas de cromoglicato administrado cuatro veces por día. La dosificación del ketotifeno es de 2-3 veces/día.

Greiner JV, Michaelson C, McWhirter CL, Shams NB: Single dose of ketotifen fumarate 0,025% versus 2 weeks of cromolyn sodium 4% for allergic conjunctivitis. Adv Ther 19(4):185-193, 2002.

29. ¿Cómo se compara la olopatadina con otros tratamientos específicos?

La olopatadina es un bloqueante H_1 muy selectivo y potente. También es un inhibidor potente de la desgranulación del mastocito. Tiene la ventaja de dosificarse 2-3 veces/día.
La duración de acción es de 8 horas. La olopatadina se ha comparado con otros fármacos diversos en la CA. En una comparación con el ketorolaco en un estudio de provocación con alérgeno, demostró su eficacia para reducir la hiperemia y el picor ocular. En otro estudio, fue más eficaz y cómodo que el nedocromil sódico al 2%, un estabilizador mastocitario puro. También es superior al hidroclorhidrato de azelastina al 0,05%, un antihistamínico selectivo, en el control del picor. En un estudio de provocación controlada, después de un ciclo de 2 semanas de olopatadina, lopredenol (un esteroide tópico) o placebo, la olopatadina fue superior en la inhibición del prurito y el enrojecimiento. También aliviaba mejor el picor y fue mejor tolerado que el ketotifeno en otro estudio de provocación controlada.

Butrus S, Greiner JV, Discepola M, Feingold J: Comparison of the clinical efficacy and comfort of olopatadine hydrochloride 0,1% ophthalmic solution and nedocromil sodium 2% ophthalmic solution in the human conjunctival allergen challenge model. Clin Ther 22:1462-1472, 2000.

Spangler DL, Bensch G, Berdy GJ: Evaluation of the efficacy of olopatadine hydrochloride 0,1% ophthalmic solution and azelastine 0,05% ophthalmic solution in the conjunctival allergen challenge model. Clin Ther 23:1272-1280, 2001.

Berdy GJ, Stoppel JO, Epstein AB: Comparison of the clinical efficacy and tolerability of olopatadine hydrochloride 0,1% ophthalmic solution and loteprednol etabonate 0,2% suspension in the conjunctival allergen challenge model. Clin Ther 24:918-929, 2002.

Berdy GJ, Spangler DL, et al: A comparison of the relative efficacy and clinical performance of olopatadine hydrochloride 0,1% ophthalmic solution and ketotifen fumarate 0,025% ophthalmic solution in the conjunctival antigen challenge model. Clin Ther 22:826-833, 2000.

30. ¿Cuáles son los beneficios de los glucocorticoides tópicos?

Los glucocorticoides, como fármacos antiinflamatorios potentes, son muy efectivos en el alivio de los síntomas de la conjuntivitis alérgica. Su eficacia como grupo generalmente excede a la de otras clases de fármacos comentados previamente.

Un preparado más novedoso, el etabonato de lotepredenol, puede proporcionar un mejor perfil de seguridad en la CA. El lotepredenol es una modificación de la prednisolona que se hidroliza rápidamente en la cámara anterior a un metabolito inactivo. En un estudio se vio que no aumentaba la presión intraocular en más de 10 mmHg tras un ciclo de 6 semanas con una dosificación de 4 veces/día.

De los preparados más antiguos, se prefieren la fluormetalona (FML) y la medrisona (HMS) en el tratamiento de la CA. Aunque menos potentes que otras preparados, también comportan un riesgo menor de efectos secundarios. La FML es levemente hidrofóbica y se concentra en la capa epitelial de la córnea antes de atravesar las capas hidrofóbicas de la estroma. Se inactiva en la cámara anterior. La HMS, disponible en una suspensión al 1,0%, también tiene un efecto débil sobre la córnea.

Dell SJ, Lowry GM, et al: A randomized, double-masked, placebo-controlled study of loteprednol etabonate in patients with season allergic conjunctivitis. JACI 102:251-255, 1998.

31. ¿Cuáles son los riesgos de los glucocorticoides tópicos?

Cataratas subcapsulares. Tanto los preparados tópicos como sistémicos se asocian con el desarrollo de cataratas subcapsulares. Aunque la patogenia de esta complicación no se conoce del todo, tanto la dosis total como la duración del tratamiento se asocian con su desarrollo. La interrupción del fármaco no altera la opacidad.

Aumento de la presión ocular. El aumento de la presión ocular se ha demostrado con el uso de preparados tanto sistémicos como tópicos. El efecto es reversible con la interrupción del fármaco. Sin embargo, el aumento de la presión puede producir daño en el nervio óptico y cambios en el campo visual similares al glaucoma de ángulo abierto. La capacidad de producir este efecto varía entre los distintos preparados. También son factores contribuyentes las diferencias genéticas, la edad y la diabetes coexistente.

Supresión inmunitaria. Los glucocorticoides suprimen la activación y la migración de los leucocitos. Pueden darse tanto la conjuntivitis como la queratitis, bacteriana y vírica. Las infecciones amenazantes de la visión como la queratitis fúngica, la endoftalmitis fúngica y la coriorretinitis toxoplásmica son riesgos potenciales del tratamiento.

Efectos sistémicos. La absorción sistémica también puede ocurrir. Por ejemplo, se han encontrado concentraciones disminuidas de cortisol sérico tras 6 semanas de tratamiento con fosfato sódico de dexametasona tópico al 0,1%.

Otras complicaciones pueden incluir uveítis anterior aguda con midriasis asociada, ptosis y pérdida de acomodación. También se han descrito cambios de refracción, visión borrosa, aumento del grosor corneal y seudotumor cerebral.

Abelson MB, McGarr PJ, Richard KP: Anti-allergic therapies. Textbook of Ocular Pharmacology, 1997, pp 609-633.

32. Resuma el cociente riesgo-beneficio de los glucocorticoides en el tratamiento de la CA.

La eficacia de los glucocorticoides en la CA se ve superada por su potencial de complicaciones serias. Deberían usarse, solamente, durante un período corto y si otros fármacos han

fracasado. Dada la precaución requerida, la vigilancia por un oftalmólogo es ciertamente una elección sabia. El recetar esta clase de medicamentos sin una exploración y con la posibilidad de renovar las recetas a voluntad del paciente no es prudente.

PUNTOS CLAVE: CONJUNTIVITIS ALÉRGICA 

1. El síntoma predominante es el picor ocular y periocular.
2. El signo más prominente es el enrojecimiento de leve a moderado.
3. Las pruebas de provocación conjuntival son útiles para determinar sensibilizaciones específicas y para evaluar la eficacia de la medicación.
4. Los fármacos estabilizadores del mastocito/antihistamínicos, probablemente, sean el tratamiento más eficaz disponible actualmente, con excepción de los glucocorticoides.
5. Las gotas oculares de glucocorticoides deben usarse con gran precaución y durante cortos períodos de tiempo por su posibilidad de efectos secundarios. La monitorización del tratamiento por un oftalmólogo ciertamente es una medida prudente.

QUERATOCONJUNTIVITIS VERNAL

33. ¿Cuáles son los síntomas de la queratoconjuntivitis vernal (QCV)?
El síntoma más habitual es el prurito ocular, que a veces es muy intenso. Hay una secreción filamentosa espesa, la secreción consta de moco, eosinófilos, células epiteliales y neutrófilos. A menudo, otros síntomas son la fotofobia (con frecuencia intensa), la quemazón y la sensación de cuerpo extraño.

34. ¿Cuáles son los signos de la QCV?
Los hallazgos principales son papilas gigantes en el tarso superior y el limbo conjuntival. Estas papilas confieren a la superficie una apariencia empedrada. Cordones de moco recubren el empedrado. La forma límbica de la enfermedad se caracteriza por depósitos globulares traslúcidos en el limbo en forma de un arco o incluso un círculo completo. Dentro de estos depósitos pueden encontrarse puntos de Horner-Trantas. Los infiltrados de color blanco tiza están compuestos de grumos de células epiteliales degeneradas, eosinófilos y neutrófilos. Los puntos de Horner-Trantas son prácticamente patognomónicos de la enfermedad. Los casos más graves pueden asociarse con una queratitis epitelial difusa. En los casos raros, puede haber una úlcera recubierta; es un defecto epitelial de la córnea localizado centralmente, bien definido.

35. Exponga la epidemiología de la QCV.
Se estima que, a nivel mundial, la QCV representa el 0,1-0,5% de todos los trastornos oculares. Es particularmente prevalente en ambientes cálidos y secos. Principalmente, es una enfermedad de la infancia dado que la mayoría de los pacientes tiene entre 5 y 25 años. Hasta la pubertad, hay una predominancia de varones de, aproximadamente, 2:1 a 3:1. Hacia los 20 años, la distribución entre los sexos se iguala. Puede haber episodios recurrentes en un período de 2 a 10 años antes de su resolución. En los climas más templados, la QCV tiene una predilección estacional por la primavera y el verano. Habitualmente, existen antecedentes familiares y personales de atopia. También hay una frecuencia elevada de pruebas cutáneas

positivas a alérgenos inhalantes más relevantes, particularmente pólenes. Sin embargo, la inmunoterapia no ha sido especialmente eficaz en la QCV.

Lee Y, Raizman M: Vernal conjunctivitis. Allergy Clin North Am 17:33-51, 1997.

36. Resuma el papel de los mastocitos en la patogenia de la QCV.

Los mastocitos desempeñan un papel importante en la QCV. La célula predominante, el MC_{tc}, se encuentra en grandes cantidades en los estratos epitelial y subepitelial de la conjuntiva. Así mismo, hay un aumento en las células MC_{t}. Aproximadamente, el 80% de los mastocitos están desgranulados. Las concentraciones de histamina son 10 veces superiores a lo normal debido, en parte, a una disminución de las concentraciones de histaminasa.

Abelson MB, McGarr PJ, Richard KP: Anti-allergic therapies. Textbook of Ocular Pharmacology, 1997, pp 609-633.

37. Exponga el papel de los eosinófilos en la patogenia de la QCV.

Los eosinófilos se encuentran en grandes cantidades dentro de las capas epitelial y subepitelial. Solamente en la QCV puede haber más de dos eosinófilos por campo de gran aumento con microscopio óptico. Como muchos de los eosinófilos están desgranulados, hay un notable aumento en la proteína básica mayor. Ésta se ha recuperado en la placa mucoide superpuesta a la úlcera recubierta y también por dilución de la propia úlcera. Se piensa que es parte integral en la formación de la úlcera. También se ha encontrado que la proteína catiónica del eosinófilo está elevada en las lágrimas. En la QCV, el 70% de los eosinófilos expresan receptores para estrógeno y progesterona. Este hallazgo puede explicar, en parte, el predominio del trastorno en los niños prepúberes y la disminución de la incidencia con la edad. Además de los eosinófilos, se encuentran niveles altos de quimiocinas CC, eotaxina-1 y eotaxina-2, en las lágrimas de los pacientes, que se correlacionan con el recuento de eosinófilos y con la gravedad de la enfermedad.

Lee Y, Raizman M: Vernal conjunctivitis. Allergy Clin North Am 17:33-51, 1997.

Bonini S, Sacchetti M, Lambiasi A, Bonini S: Cytokines in ocular allergy. Int Ophthalmol Clin 43:27-31, 2003.

38. ¿Cómo están afectados los linfocitos en la QCV?

La población linfocitaria muestra un aumento en los linfocitos T CD4+ pero no en los linfocitos T CD8+. Los linfocitos T son, predominantemente, del fenotipo TH-2 y parece que se producen localmente. Como el perfil de citocinas muestra el fenotipo TH-2, hay la sospecha de que la QCV sea el resultado de un cambio de maduración de los linfocitos T CD4+ a un patrón que estimula las respuestas del mastocito y el eosinófilo. En, aproximadamente, el 30-50% de los pacientes no atópicos con QCV hay IgE específica en las lágrimas, lo que sugiere una producción local.

Bielory L: Allergic and immunologic disorders of the eye. In Middleton E, Ellis E et al (eds): Allergy Principles and Practice, 5th ed. St.Louis, Mosby, 1998, p 1153.

39. Exponga los tratamientos no farmacológicos en la QCV.

Las compresas frías y las bolsas de hielo a menudo son útiles, debido quizás a un efecto vasoconstrictor. También puede proporcionar un mayor bienestar dormir en una habitación con aire acondicionado. Las lágrimas artificiales que se utilizan frecuentemente pueden diluir los mediadores y actuar como barrera. Está contraindicado frotarse los ojos porque el traumatismo puede aumentar la liberación de mediadores.

En algunos pacientes, colocar un parche en el ojo proporciona un alivio de la fotofobia. Los parches y las gafas pueden reducir la exposición al alérgeno. Las medidas generales

de control de alérgenos, como el control de los ácaros y evitar estar al aire libre en días ventosos y durante el pico de polinización, ofrecen algún beneficio. Aunque la inmunoterapia no es especialmente eficaz en la QCV, puede ser útil en pacientes en los que coexiste rinoconjuntivitis alérgica.

40. ¿Qué tratamientos farmacológicos están disponibles?

Los fármacos utilizados en la conjuntivitis alérgica son útiles en la QCV:

- Los antihistamínicos sistémicos y tópicos pueden reducir el picor.
- El cromoglicato y la lodaxamida tienen indicaciones específicas en la QCV. Está demostrado que la lodaxamida previene la queratitis y las úlceras recubiertas. También puede revertir algunos cambios corneales. En un estudio controlado, se demostró que proporcionaba mayor alivio, tanto de los síntomas como de los signos de la QCV, que el cromoglicato.
- El ketorolaco no se ha aprobado específicamente para usarlo en la QCV. Sin embargo, suprofeno al 1%, un AINE indicado en la inhibición de miosis intraoperatoria, ha demostrado actividad en la QCV.
- La olopatadina y el ketotifeno no están especialmente indicados en la QCV. Sus mecanismos de acción, estabilizadores del mastocito y antihistamínicos, proporcionan algún beneficio, como deducción lógica.
- La ciclosporina tópica se ha utilizado en los casos graves. Sin embargo, debe disolverse en una base de alcohol-aceite porque es lipofílica. El propio vehículo produce lagrimeo, eritema e irritación significativos.
- Los corticosteroides tópicos deben reservarse para casos graves y utilizarlos sólo en tratamientos cortos, particularmente en vista de la naturaleza autolimitada de la QCV y de los numerosos efectos secundarios de los corticosteroides.

Tuft SJ, Kemeny DM, Dart JK, Buckley RJ: Clinical features of atopic keratoconjunctivitis. Ophthalmology 98:150-158, 1991.

41. ¿Están disponibles algunos tratamientos quirúrgicos?

La crioterapia de la conjuntiva tarsal a menudo proporciona alivio temporal. Se han realizado autoinjertos conjuntivales con beneficio limitado. La queratectomía superficial de las placas puede ayudar a la reepitelización. La queratectomía fototerapéutica con láser excimer se ha utilizado para tratar lesiones corneales centrales, y puede ser útil en las cicatrices corneales superficiales. Las úlceras corneales recubiertas también pueden responder a lentes de contacto blandas, a los parches oculares y a la tarsorrafia.

PUNTOS CLAVE: QUERATOCONJUNTIVITIS VERNAL



1. Lo mismo que en la CA, el picor es el síntoma más habitual. Sin embargo, habitualmente se acompaña de una secreción filamentosa.
2. El signo principal son las papilas gigantes en la conjuntiva tarsal superior que tienen apariencia de adoquinado.
3. La QCV es un trastorno de índole mundial. Habitualmente, es una enfermedad de la infancia entre los 5 y 25 años de edad. Hasta la pubertad hay un predominio masculino.
4. Los fármacos usados para la CA son útiles en la QCV.

QUERATOCONJUNTIVITIS ATÓPICA

42. Exponga la epidemiología de la queratoconjuntivitis atópica (QCA).

La QCA se asocia, en gran medida, con la dermatitis atópica. Sin embargo, algunos pacientes tienen otras enfermedades atópicas, como asma, y pueden tener QCA sin afectación cutánea. El trastorno empieza en los últimos años de la adolescencia y en los primeros de la vida adulta. La resolución espontánea es rara, y existe un predominio masculino.

43. ¿Cuáles son los síntomas de la QCA?

Los síntomas principales, lo mismo que con la QCV, son lagrimeo, prurito y fotofobia. La afectación es bilateral. Puede estar presente una secreción mucosa filamentosa.

44. Resuma los hallazgos físicos en la QCA.

Un estudio de 37 pacientes con QCA notificaba afectación significativa del párpado. En el 81% de los casos, había cambios eccematosos de la piel de los párpados. Se encontró blefaritis clínica y meibomitis en casi el 90%. En la blefaritis, había frecuentemente *Staphylococcus aureus*. Aproximadamente, la mitad de los pacientes tenía maceración de los cantos interno y externo. También se observaron ectropión puntiforme, ptosis y pérdida de las pestañas en, aproximadamente, el 50% de los pacientes. Todos los pacientes tenían papilas mayores de 0,9 mm de diámetro en los párpados superior e inferior. En 10 de 37 pacientes, las papilas eran mayores de 1,0 mm en el párpado superior. Se encontró cicatrización reticular en 28 de 37 y simbléfaron en 10 de 37.

Así mismo, se vieron lesiones corneales múltiples en la QCA, y erosiones punteadas en todos los pacientes. En el 65% de ellos se encontró neovascularización. Se encontraron úlceras recubiertas y láminas de moco adherente a las úlceras en aproximadamente la mitad de los pacientes. El queratocono ocurría en, aproximadamente, un tercio. Pueden desarrollarse cataratas en las formas crónicas graves de la enfermedad, especialmente en los pacientes jóvenes. Estas cataratas frecuentemente son bilaterales y pueden progresar a opacificación completa. Como la catarata es frecuentemente capsular posterior, idéntica a la producida por los corticoides, es difícil determinar si la causa es la enfermedad o el tratamiento.

Zhan H, Smith L, Calder V, et al: Clinical and immunological features of atopic keratoconjunctivitis. Int Ophthamol Clin 43:59-71, 2003.

Tuft SJ, Kemeny DM, Dart JK, Buckley RJ: Clinical features of atopic keratoconjunctivitis. Ophthamology 98:150-158, 1991.

45. ¿Cómo puede diferenciarse la QCA de la conjuntivitis alérgica y de la queratoconjuntivitis vernal dado que muchos de los síntomas son los mismos?

La conjuntivitis alérgica habitualmente ocurre en la rinitis alérgica. Los cambios en los párpados no ocurren, generalmente, en la conjuntivitis alérgica pero son frecuentes en la QCA. Las lesiones de dermatitis tópica suelen ocurrir en otras superficies de la piel.

La QCV, habitualmente, es una enfermedad en niños prepúberes, mientras que la QCA empieza en los adultos jóvenes. La afectación de las pestañas y los párpados no ocurre con la QCV, pero es característica de la QCA. La afectación palpebral de la QCV es papilas grandes en el párpado superior. En la QCA está afectada la conjuntiva palpebral superior e inferior.

46. Exponga los hallazgos inmunológicos en la QCA.

Lo mismo que en la dermatitis atópica, las concentraciones de IgE están elevadas en el suero y (con menos frecuencia) en las lágrimas. Aunque son frecuentes un RAST y prue-

bas cutáneas positivas, no siempre tienen un significado clínico en las agudizaciones de la enfermedad.

Los mastocitos del subtipo MC_{tc} están aumentados. Este subtipo parece que es independiente del linfocito T y es característico de los procesos fibróticos. También está aumentado el número de eosinófilos.

Lo mismo que en la QCV, está aumentado el número de linfocitos T CD4+ pero no el de T CD8+. La mayoría de las células CD4+ son células de memoria. En la QCV y en la conjuntivitis papilar gigante, aproximadamente el 50% de las células coexpresan CD45RO y CD4RA. Esta coexpresión no se encuentra en la QCA, lo que sugiere que los linfocitos T que se encuentran en la conjuntiva en la QCA pueden ser reclutados de los linfocitos T circulantes de memoria. En la QCV y en la conjuntivitis papilar gigante (CPG), los linfocitos T se producen localmente.

McGill JL, Holgate ST, Church MK, et al: Allergic eye disease mechanisms. Br J Ophthamol 82:1203-1214, 1998.

47. ¿Qué tratamientos están disponibles?

La blefaritis puede controlarse por las medidas habituales de compresas calientes y la limpieza de las pestañas. Ocasionalmente, pueden ser necesarios los antibióticos en algunos pacientes. Respecto de las sensibilizaciones alérgicas específicas, están indicadas las medidas de evitación. Los agentes estabilizadores del mastocito, administrados regularmente, son un punto importante del tratamiento. El picor ocular puede controlarse con antihistamínicos orales o fármacos antiinflamatorios no esteroideos. Los fármacos no esteroideos tópicos ejercen su efecto inhibiendo la producción de prostaglandina. Hasta ahora, existe poca evidencia respecto al papel de la combinación de agentes tópicos estabilizadores del mastocito y de antihistamínicos.

A menudo, son necesarios los ciclos cortos de glucocorticoides tópicos para reducir la inflamación conjuntival y palpebral, así como la queratitis. La ciclosporina tópica proporciona algún alivio en los casos de resistencia a los corticosteroides. La ciclosporina sistémica se ha utilizado en algunos casos graves.

Algunas de las complicaciones pueden requerir intervención quirúrgica; puede ser necesaria la cirugía del párpado para la corrección del ectropión o entropión. El desarrollo de cataratas a menudo da lugar a extirpación quirúrgica y sustitución por una lente intraocular en la cámara posterior. Aunque el queratocono frecuentemente puede tratarse con lentes de contacto, puede ser necesario el trasplante de córnea.

McGill JL, Holgate ST, Church MK, et al: Allergic eye disease mechanisms. Br J Ophthamol 82:1203-1214, 1998.

PUNTOS CLAVE: QUERATOCONJUNTIVITIS ATÓPICA



1. La QCA está muy asociada con la dermatitis atópica.
2. Los signos más frecuentes son los cambios eccematosos de la piel en los párpados, blefaritis y meibomitis.
3. Los síntomas son similares a los de la CA y la QCV. Sin embargo, la CA habitualmente ocurre junto con rinitis alérgica. Por lo general, la CA y la QCV no tienen afectación de párpados, ni blefaritis. En la QCV, la afectación palpebral, generalmente, es del párpado superior. En la QCA, están afectados tanto el párpado superior como el inferior.

CONJUNTIVITIS PAPILAR GIGANTE

48. ¿Qué es la conjuntivitis papilar gigante (CPG)?

La CPG se denomina así por las grandes papilas que se encuentran en la superficie tarsiana superior. Estas papilas se parecen a los hallazgos de la QCV. La CPG se asocia más frecuentemente con el uso de lentes de contacto blandas. Ninguna lente blanda en particular tiene una mayor incidencia. También, se ha notificado en las siguientes entidades: lentes de contacto rígidas, prótesis oculares, suturas expuestas en cirugía ocular, tumores dermoides límbicos y adhesivo tisular de cianoacrilato.

49. ¿Cuáles son los síntomas de la CPG?

Existe una menor tolerancia para llevar lentes. Esta intolerancia se presenta con irritación, enrojecimiento, quemazón y picor. También existe producción de moco.

50. ¿Cuáles son los signos de la CPG?

Durante los estadios precoces de la enfermedad, los signos incluyen aumento de la percepción de las lentes, picor leve y moco en el canto interno al levantarse. Puede haber un revestimiento mucoso de la lente con visión borrosa, y pueden encontrarse papilas en la conjuntiva tarsal superior.

Al progresar la enfermedad, aumenta el recubrimiento de las lentes y la producción de moco. Las papilas aumentan en número y tamaño. Hay una inyección marcada de la conjuntiva con pérdida del patrón vascular normal.

En la mayoría de los casos avanzados, existe intolerancia completa a las lentes. La producción de moco está muy aumentada y los pacientes pueden amanecer con los párpados pegados. La superficie tarsal superior está engrosada y la vasculatura, totalmente oscurecida. Las papilas son grandes y pueden tener vértices aplanadas.

Donshik PC, Ehlers WH: Giant papillary conjunctivitis. Allergy Clin North Am 17:53-73, 1997.

51. ¿Por qué mencionar la CPG en un libro de alergia?

Hay un uso significativo de lentes de contacto, particularmente lentes blandas, en la población general. Los síntomas en los primeros estadios de la CPG pueden atribuirse, bien por el paciente o bien por el médico remitente, a una conjuntivitis alérgica. Dada la frecuencia de conjuntivitis alérgica, es importante diferenciar entre ambos trastornos. En los estadios más avanzados, los síntomas y la apariencia de las papilas gigantes son similares a los de la queratoconjuntivitis vernal.

Donshik PC, Ehlers WH: Giant papillary conjunctivitis. Allergy Clin North Am 17:53-73, 1997.

52. Exponga los cambios histopatológicos asociados con la CPG.

En la CPG, los mastocitos, eosinófilos y basófilos se encuentran en el epitelio y en la lámina propia. La concentración de células inflamatorias por milímetro cúbico es similar a la del tejido normal. Sin embargo, a causa del incremento en la masa total del tejido, el número de células está aumentado. La apariencia histológica es muy similar a la de la QCV. Sin embargo, las concentraciones de histamina son, aproximadamente, un 25% menores. En la CPG y en la QCV, los mastocitos se encuentran en el epitelio y en la lámina propia. En los controles normales y en los portadores normales de lentes de contacto, los mastocitos se encuentran solamente en la lámina propia. En la CPG, los mastocitos son del subtipo MC_{tc}, mientras que en la QCV los mastocitos son del subtipo MC_t. Las concentraciones de inmunoglobulinas y complemento están aumentadas en las lágrimas. La concentración de factor quimiotáctico del neutrófilo es 15 veces superior a la concentración normal.

Secchi A, Leonardi A, et al: An efficacy and tolerance comparison of emedastine difumarate 0,05% and levocabastine hydrochloride 0,05%: Reducing chemosis and eyelid swelling in subjects with seasonal allergic conjunctivitis. Acta Ophthal Scand Suppl (230):48-51, 2000.

53. Resuma la fisiopatología de la CPG.

Todavía existe debate sobre este asunto. Primariamente, puede ser un trastorno inmunológico. Sin embargo, parece que el traumatismo mecánico o la irritación inicia los cambios inmunológicos que se encuentran.

54. ¿Cómo se trata la CPG?

El tratamiento más obvio, es decir, el dejar de llevar lentes de contacto, no tiene la aprobación universal de los pacientes. Puede fabricarse una lente menos irritante reduciendo el revestimiento. La mejoría de la limpieza, la disminución del tiempo de aplicación de las lentes o un cambio en el diseño o el material pueden ser suficientes. El uso diario de lentes desechables puede mejorar o resolver el problema.

Se ha notificado que el uso de estabilizadores del mastocito y los AINE tópicos aportan algún beneficio. En tanto que los glucocorticoides tópicos son eficaces, su utilización a largo plazo implica un riesgo sustancial de efectos secundarios.

QUERATOCONJUNTIVITIS SECA Y SÍNDROME DE SEQUEDAD OCULAR

55. ¿Cuál es la diferencia entre el síndrome de sequedad ocular (SSO) y la queratoconjuntivitis seca (QCS)?

El SSO es un conjunto de síntomas y signos producidos por una disminución en la cantidad o una calidad anormal de la capa de película lagrimal. La QCS es un trastorno específico producido por una anomalía cuantitativa o cualitativa de las secreciones de las glándulas lagrimales.

56. ¿Cuáles son los componentes de la capa de película lagrimal?

La película lagrimal consta de tres capas. La **capa externa de lípidos** se segrega por las glándulas de Meibomio. Estas glándulas segregan un fosfolípido que estabiliza la capa de película lagrimal y reduce la tasa de pérdida por evaporación. Esta capa tiene un espesor de 1,0 µm.

Las glándulas lagrimales principal y accesoria segregan la **capa acuosa media**, que tiene un espesor de 7,0 µm. Contiene los componentes hidrosolubles de la capa lagrimal, como inmunoglobulinas, lisozima y complemento.

La **capa interna de mucina** deriva de las células caliciformes de la conjuntiva. Hace que la capa acuosa hidrofílica se adhiera al epitelio corneal hidrofóbico. Este proceso ayuda a que la capa de lágrimas sea uniformemente lisa en toda la conjuntiva. Las lágrimas se extienden al parpadear.

57. ¿Cuáles son los síntomas del SSO?

La queja más habitual es la sensación de cuerpo extraño, descrito por muchos como una sensación de arenilla en el ojo, también hay lagrimeo, dolor, fotofobia y enrojecimiento. Existe una disminución de la visión por una capa irregular de lágrimas sobre la córnea. Una reducción del componente acuoso puede dar lugar a costras en los párpados por la mañana. El tiempo seco ventoso puede exacerbar estos síntomas.

Varios trastornos, incluyendo CA, CPG y blefaritis, pueden presentarse con estos síntomas. Los pacientes con sequedad límite pueden desarrollar los síntomas sólo cuando llevan lentes de contacto. Esta posibilidad aumenta con el uso generalizado de lentes blandas que tienen un mayor contenido en agua, que se extrae de la capa lagrimal.

58. ¿Cuáles son los signos del SSO?

El examen con lámpara de hendidura con manipulación mínima puede mostrar un menisco lagrimal continuo. En la gente normal, tiene una altura de 0,3 a 0,5 mm, pero está disminuido en el SSO. Puede verse una conjuntiva redundante, inyección conjuntival y quemosis leve. En los casos graves, el epitelio puede estar queratinizado. Puede formarse moco filamentoso en el fórnix inferior.

Constad WH, Bhagat N: Keratitis sicca and dry eye syndrome. Allergy Clin North Am 17:89-102, 1997.

59. ¿Cuáles son las pruebas objetivas habituales de la película lagrimal?

La tinción fluorescente de la película lagrimal muestra cualquier área denudada del epitelio, y también demuestra el menisco lagrimal.

El tiempo de rotura de la película lagrimal mide cuantitativamente una deficiencia mucosa en la capa lagrimal. Tras la instilación de fluoresceína, se pide al paciente que parpadee y que después mantenga abierto el ojo al menos 5 o 10 segundos. El tiempo desde el parpadeo a la aparición de una mancha seca es el tiempo de rotura de las lágrimas. Un tiempo inferior a 10 segundos indica una deficiencia de mucina o disfunción de las glándulas de Meibomio.

La tinción con rosa de Bengala también puede usarse para evaluar la superficie ocular. La prueba de Schirmer mide cuantitativamente las secreciones de lágrimas por la glándula lagrimal. La prueba de Jones evalúa la permeabilidad del aparato nasolagrimal. Estas dos últimas pruebas se utilizan para la evaluación objetiva del ojo seco.

60. ¿Cómo se trata el SSO?

El tratamiento inicial es el uso frecuente de lágrimas artificiales. La mayoría de los pacientes las usan a demanda. Sin embargo, cuando los síntomas aparecen ya hay un cierto daño en la superficie ocular. Por lo tanto, el tratamiento regular, 4 veces/día durante varios días o semanas, permite la curación. Después se reduce la dosis hasta 2 veces/día, lo cual puede ser suficiente. Con tiempo seco y ventoso, se requiere un tratamiento más frecuente. Las soluciones hipotónicas, no viscosas, duran hasta 2 horas. Las soluciones más viscosas, que generalmente tienen celulosa como base, duran más tiempo pero pueden producir visión borrosa leve y crear una capa de lágrimas irregular. Los ungüentos son útiles al acostarse y como adyuvantes en la sequedad intensa.

El tratamiento quirúrgico implica oclusión del conducto lagrimal, lo que disminuye el drenaje de lágrimas. La oclusión puede hacerse con obturaciones temporales o permanentes. Se puede utilizar cauterio, diatermia o láser de argón para producir oclusiones permanentes.

61. ¿Qué enfermedades del tejido conjuntivo producen QCS?

- Enfermedad de Sjögren.
- Artritis reumatoide.
- Sarcoidosis.
- Amiloidosis.
- Lupus eritematoso sistémico.

DERMATITIS DE CONTACTO DEL OJO Y DEL PÁRPADO

62. ¿Por qué es importante la dermatitis de contacto del ojo?

La dermatitis de contacto es la erupción más frecuente en el párpado. Éste, con su piel blanda y delgada, es particularmente vulnerable a las reacciones de hipersensibilidad retardada. Dada su localización y las implicaciones cosméticas, frecuentemente las personas afectadas buscan atención médica.

63. ¿Cuáles son los contactantes más frecuentes?

Los cosméticos aplicados en el pelo, la cara y la laca de uñas son los sensibilizantes más frecuentes. A menudo no causan problemas en el sitio de la aplicación pero, por razones mencionadas previamente, afectan al párpado. Las reacciones irritantes también suelen ocurrir por cosméticos aplicados alrededor del ojo. Aunque puede desarrollarse tolerancia a un irritante, puede dar lugar a una dermatitis de contacto irritativa. Desde el punto de vista clínico, no puede diferenciarse de la dermatitis de contacto alérgica.

64. ¿Cuáles son los sensibilizantes más frecuentes?

La máscara con contenido en agua contiene emulsionantes que pueden ser irritantes. Sin embargo, en algunas personas es la propia máscara a prueba de agua la que no se tolera. Una máscara tipo pastel o un delineador de ojos puede ser una alternativa apropiada.

Los productos para uso ocular y perioculares contienen conservantes antimicrobianos para evitar la contaminación. Los parabenos, que son ésteres del ácido parahidroxibenzoico, son los más utilizados habitualmente. Aunque pueden causar reacciones cuando se colocan en el ojo, habitualmente se toleran tópicamente en el párpado. El quaternum 15 y la imidazolidinil urea son conservantes que producen formaldehído. Pueden ser antigénicos por sí mismos o causar irritación por el formaldehído que liberan. Otros conservantes que son sensibilizantes incluyen el sorbato de potasio, la diisopropanolamina y la ditertiaributil hidroquinona.

Algunas lacas de uñas contienen una resina de tolueno-sulfonamida formaldehído que es sensibilizante cuando se seca. Al frotarse los ojos con las manos, el sensibilizante contacta con el párpado. Paradójicamente, los lechos ungueales y las áreas periungueales están respetadas. La etiquetada «dermatitis ectópica» es un fenómeno que se aplica a los productos de uso capilar. La laca de uñas hipoalergénica sustituye a una resina poliéster.

El lápiz y la sombra de ojos y las pestañas artificiales también pueden ser causas de sensibilización del párpado y de la conjuntiva. El rimel y las pinzas que contienen níquel también pueden ser sensibilizantes.

Bielory L: Contact dermatitis of the eye. Allergy Clin North Am 17:131-138,1997.

65. ¿Cuáles son las causas de dermatitis de contacto en la conjuntiva?

La «conjuntivitis medicamentosa» deriva, típicamente, del uso repetido de medicación ocular tópica. Tras una mejoría inicial, vuelve un enrojecimiento del ojo, que favorece el uso de múltiples medicaciones, sin alivio. A menudo, el tratamiento consiste en suspender todas las medicaciones tópicas durante varios días. El paciente retorna otra vez para raspados de relieve y cultivos para diagnosticar el problema original.

La respuesta conjuntival a esta entidad está marcada por vasodilatación importante, quemosis y lagrimeo. En los casos graves, incluso puede haber queratitis. La piel de los párpados se torna edematosa, eritematosa e incluso ulcerada.

Los anestésicos tópicos y las medicaciones para el glaucoma han sido agentes causales. Sin embargo, los conservantes son, con mucho, la causa más frecuente. Los conservantes más utilizados son el benzalconio y el timerosal y por ello son los agentes causales más habituales. Todos los preparados multidosis requieren algunos conservantes. En los preparados líquidos, el clorbutanol, que sensibiliza rara vez, puede ser una alternativa. En los lubricantes, el perborato sódico, que genera agua oxigenada, puede ser un conservante alternativo.

66. ¿Cómo pueden diagnosticarse estas reacciones?

Cuando se afectan los párpados, se utiliza la prueba de parche. La interpretación es difícil por las frecuentes reacciones positivas falsas. Además, en el caso de cosméticos para los ojos, no existe la erupción vesicular típica. La prueba de uso es otro medio para determinar la sensibilización. El material sospechoso se aplica en otra área (p. ej., el antebrazo) dos o tres veces/día durante 5 días. Una prueba positiva es, por lo general, clínicamente significativa. Sin embargo, son frecuentes las pruebas negativas falsas.

PUNTOS CLAVE: DERMATITIS DE CONTACTO DEL OJO Y DEL PÁRPADO



1. La dermatitis de contacto es la erupción más frecuente del párpado.
2. Los sensibilizantes más frecuentes son los cosméticos aplicados en el pelo, la cara y las uñas.
3. La dermatitis de contacto de la conjuntiva puede derivarse del uso repetido de medicamentos oculares tópicos.
4. Los conservantes en las medicaciones oculares son la causa más frecuente.

CAUSAS INFECCIOSAS DE CONJUNTIVITIS

67. ¿Qué tienen en común todos los casos infecciosos de conjuntivitis?

Todas las enfermedades mencionadas anteriormente se asocian con irritación y secreción, y en todos los casos las pupilas y la presión intraocular son normales.

68. Enumere los síntomas de la conjuntivitis bacteriana.

- Enrojecimiento.
- Irritación.
- Sensación de cuerpo extraño.
- Secreción mucopurulenta copiosa.
- Los párpados están pegados por la mañana.
- Infección reciente del aparato respiratorio o blefaritis.

69. Enumere los hallazgos objetivos de la conjuntivitis bacteriana.

- Reacción papilar de la conjuntiva palpebral.
- Hiperemia conjuntival de moderada a intensa.
- Edema leve de los párpados.
- Pestañas aglutinadas.
- Tras tinción fluorescente, hay una tinción punteada en el tercio inferior de la conjuntiva corneal.

70. ¿Qué microorganismos se asocian habitualmente con la conjuntivitis bacteriana?

1. *Neisseria gonorrhoeae* y *N. meningitidis* pueden producir una reacción hiperaguda caracterizada por una secreción mucopurulenta marcada, edema de párpados y quemosis. La infección puede producir ulceración, cicatrices e incluso perforación que conduce a la ceguera. El modo de transmisión más habitual es la inoculación por genitales infectados (fig. 10-1).
2. *Streptococcus* y *Haemophilus* son las especies que se ven más habitualmente en niños y en instituciones. Estos microorganismos pueden producir hemorragias petequiales.
3. El género *Staphylococcus* es la causa más común de la conjuntivitis en adultos. Aunque habitualmente es un problema agudo, la existencia de blefaritis crónica puede dar lugar a una conjuntivitis crónica (véase la fig. 10-1).

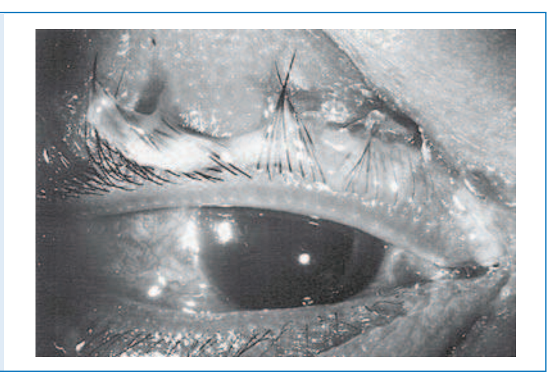


Figura 10-1. Conjuntivitis gonocócica con inyección conjuntival importante y secreción mucopurulenta copiosa en el borde del párpado. (De Kim T, Rodman RC, Cohen EJ: Corneal infections. En Vander JE, Gault JA [eds]: Ophtalmology Secrets, 2nd ed. Filadelphia, Hanley y Belfus, p 86.)

71. ¿Cuáles son los síntomas de la conjuntivitis por clamidia?

- Sensación de cuerpo extraño.
- Lagrimeo.
- Enrojecimiento.
- Fotofobia.
- Hinchazón del párpado.
- Secreción mucopurulenta.

PUNTOS CLAVE: CAUSAS INFECCIOSAS DE CONJUNTIVITIS 

1. *Neisseria gonorrhoeae* y *N. meningitidis* pueden producir una reacción hiperaguda caracterizada por una secreción mucopurulenta marcada, edema de párpados y quemosis.
2. Los géneros *Streptococcus* y *Haemophilus* son los observados más frecuentemente en niños y en centros institucionales.
3. El género *Staphylococcus* es la causa más frecuente de conjuntivitis en adultos.
4. La infección por clamidias se encuentra, generalmente, en adultos jóvenes y, por lo general, se transmite por genitales infectados.
5. Las causas víricas incluyen adenovirus, herpes simple y varicela-zóster.

72. ¿Cuál es el período de incubación de la conjuntivitis por clamidia? ¿Cuánto dura la infección?

El período de incubación es 2-10 días. Las infecciones no tratadas pueden durar meses.

73. Enumere los hallazgos objetivos de la conjuntivitis por clamidia.

- Conjuntiva palpebral con hipertrofia papilar inicial.
- Respuesta folicular crónica.
- Puede haber una adenopatía preauricular indolora.
- Puede haber otitis media concomitante.
- Puede haber implicación corneal con queratitis epitelial, opacidades subepiteliales, lesiones flictenulares o micropaño.

74. Resuma la epidemiología de la conjuntivitis por clamidia.

Se encuentra, generalmente, en adultos jóvenes y se transmite, habitualmente, a partir de genitales infectados.

75. Enumere los síntomas de la conjuntivitis vírica.

- Secreción acuosa clara.
- Dolorimiento o dolor.
- Sensación de cuerpo extraño.
- Fotofobia.
- Deslumbramiento.
- Borrosidad ligera de la visión.

76. Enumere los hallazgos objetivos de la conjuntivitis vírica.

- Folículos, más prominentes en el párpado inferior.
- Ganglios linfáticos preauriculares sensibles.
- Puede haber queratitis epitelial y subepitelial.
- Puede haber opacidades subepiteliales.

77. ¿Qué cuatro síndromes clínicos pueden estar causados por los adenovirus?

1. La **queratoconjuntivitis epidémica** que tiene un período de incubación de 2-14 días y un curso autolimitado de 2-14 días. Los signos diagnósticos incluyen ganglios linfáticos preauriculares sensibles, infiltrados subepiteliales difusos, formación de una membrana en la conjuntiva superior o inferior y hemorragia petequial. El malestar, la febrícula y la cefalea pueden preceder el comienzo de los síntomas.
2. La **fiebre faringoconjuntival** es más frecuente en niños. Los síntomas, los antecedentes de faringitis y la fiebre pueden preceder a la enfermedad. El malestar, la mialgia, la cefalea y el trastorno gastrointestinal pueden acompañar a la enfermedad ocular. Como el virus se disemina hasta 30 días en las heces, puede haber antecedentes recientes de haber nadado en una piscina o de contacto con una persona previamente infectada.
3. **Conjuntivitis esporádica aguda inespecífica.**
4. **Conjuntivitis papilar crónica.**

78. Describa la conjuntivitis debida al virus del herpes simple.

El signo diferenciador clave en la conjuntivitis por herpes simple son las pequeñas vesículas alrededor del párpado, particularmente de los bordes del párpado. Otros signos incluyen conjuntivitis folicular, linfadenopatía preauricular o submandibular, edema de párpados y

queratitis punteada superficial, que pueden ocurrir 1-2 semanas después de la conjuntivitis. El organismo causal, el VHS-1, puede permanecer latente en el ganglio trigémino y producir infección ocular recurrente hasta en el 25% de los casos.

79. Describa la conjuntivitis debida al virus varicela-zóster.

Los pacientes tienen características de una infección de varicela o de zóster. Puede haber complicaciones oculares de leves a graves en más del 50% con afectación del nervio trigémino.

Jackson BW: Differentiating conjunctivitis of diverse origins. Surv Ophthamol 38:91-104, 1993.

Sendrowski DP: Acute conjunctival inflammation. In Bezan D, LaRussa F, Nishimoto J, et al (eds): Differential Diagnosis in Primary Eye Care. New York, Butterworth-Heineman, 1999, pp 107-113.

OTRAS CAUSAS DE OJO ROJO AGUDO

80. ¿Cuáles son los síntomas y los signos del glaucoma de ángulo agudo?

Los síntomas del glaucoma agudo, que habitualmente ocurren en mujeres mayores, derivan del aumento súbito de la presión intraocular, e incluyen visión borrosa, dolor ocular, cefalea frontal, halos coloreados, náuseas y vómitos. Los hallazgos más importantes son pupila fija y dilatada y reflejo corneal apagado debido a la córnea edematosa. *El glaucoma de ángulo agudo es una urgencia ocular y requiere atención inmediata por un oftalmólogo.*

PUNTOS CLAVE: CAUSAS NO ALÉRGICAS, NO INFECCIOSAS DEL ENROJECIMIENTO AGUDO DEL OJO



1. Glaucoma de ángulo agudo.
2. Rotura del globo ocular.
3. Epiescleritis.
4. Uveítis anterior idiopática.
5. Iritis.
6. Hemorragia subconjuntival.

81. Exponga los síntomas y signos de la rotura del globo ocular.

Los pacientes, habitualmente, tienen un antecedente de traumatismo penetrante en el globo ocular. Existe dolor agudo. Las molestias oculares pueden variar. Los hallazgos diagnósticos más importantes son hipotonía, hundimiento de la cámara anterior y una respuesta pupilar perezosa a la luz. Pueden verse hemorragias subconjuntivales y abrasiones perioculares. *La rotura del globo ocular es una urgencia ocular y requiere consulta urgente con un oftalmólogo.*

82. Exponga los síntomas y signos de la epiescleritis. ¿Con qué trastornos sistémicos se asocia?

Habitualmente, los pacientes son adultos entre 20-50 años con predominio femenino. Los síntomas que presentan son un comienzo rápido de dolor e irritación en uno o en ambos

ojos. Puede haber dolorimiento sobre el área de enrojecimiento. No hay inyección alrededor del limbo, ni trastorno visual. La córnea y la cámara anterior son normales. Habitualmente, los síntomas progresan en 3-5 días y se resuelven en 10 días. Se encuentra en las siguientes enfermedades sistémicas: lupus eritematoso sistémico, poliarteritis, enfermedad de Lyme, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, infección por hepatitis B, gota o sífilis.

83. ¿Cuáles son los síntomas y signos de la uveítis anterior idiopática?

Hay un comienzo súbito de dolor, enrojecimiento del ojo y fotofobia sin antecedentes de traumatismo. La enfermedad habitualmente es unilateral y ocurre en adultos de 20-50 años de edad. La pupila afectada está miótica, la vasculatura del área límbica está ingurgitada y enrojecida, y puede haber ptosis secundaria al blefarospasmo.

84. Exponga los síntomas y signos de la iritis. ¿Con qué trastornos sistémicos se asocia?

Los síntomas incluyen dolor, fotofobia e inyección alrededor del limbo. La pupila está miótica y la presión intraocular, disminuida. La cámara anterior es anormal. Este trastorno, habitualmente, se encuentra con las siguientes enfermedades sistémicas: espondilitis anquilosante, síndrome de Reiter, colitis ulcerosa, sarcoidosis o enfermedad de Behçet.

85. Explique la causa de la hemorragia subconjuntival.

Este problema frecuente pero benigno se manifiesta súbitamente con síntomas como dolor, secreción o trastorno visual. Las pupilas, cámara anterior y córneas son normales. No hay datos de secreción. Aunque habitualmente es idiopática, puede ocurrir en la hipertensión y en los trastornos hemorrágicos.

Sendrowski DP: Acute red eye. In Bezan D, LaRussa F, Nishimoto J, et al (eds): Differential Diagnosis in Primary Eye Care. New York, Butterworth-Heineman, 1999, pp. 97-105.

PÁGINAS WEB



1. American College of Allergy, Asthma and Immunology: www.acaai.org.
2. National Library of Medicine: www.nlm.nih.gov.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abelson MB, McGarr PJ, Richard KP: Anti-allergic therapies. In Textbook of Ocular Pharmacology, 1997, pp 609–633.
2. Abelson MB, Smith LS: Levocabastine: Evaluation in the histamine and compound 40/80 models of ocular allergy in humans. Ophthalmology 95:1494–1497, 1988.
3. Ahluwalia P, Anderson D, et al: Nedocromil sodium reduces the symptoms of conjunctival allergin challenge by different mechanisms. J Allergy Clin Immunol 108:449–454, 2001.
4. Berdy GJ, Spangler DL, et al: A comparison of the relative efficacy and clinical performance of olopatadine hydrochloride 0.1% ophthalmic solution and ketotifen fumarate 0.025% ophthalmic solution in the conjunctival antigen challenge model. Clin Ther 22:826–833, 2000.
5. Berdy GJ, Stoppel JO, Epstein AB: Comparison of the clinical efficacy and tolerability of olopatadine hydrochloride 0.1% ophthalmic solution and lotepredenol etabonate 0.2% suspension in the conjunctival allergen challenge model. Clin Ther 24:918–929, 2002.
6. Bielory L: Contact dermatitis of the eye. Allergy Clin North Am 17:131–138,1997. Jackson BW: Differentiating conjunctivitis of diverse origins. Surv Ophthamol 38:91–104,1993.
7. Bielory L: Allergic and immunologic disorders of the eye. In Middleton E, Ellis E et al (eds): Allergy Principles and Practice, 5th ed. St. Louis, Mosby, 1998, p 1153.
8. Bielory L, Frielander M, Fujishima H: Allergic conjunctivitis. Allergy Clin North Am 17:19–31, 1997.
9. Bonini S, Lambiase A, Sacchetti M, Bonini S: Cytokines in ocular allergy. Int Ophthamol Clin 43:95–103,2003.
10. Bonini S, Sacchetti M, Lambiasi A; Bonini S: Cytokines in ocular allergy. Int Ophthamol Clin 43:27–31, 2003.

11. Butrus S, Greiner JV, Discepola M, Feingold J: Comparison of the clinical efficacy and comfort of olopatadine hydrochloride 0.1% ophthalmic solution and nedocromil sodium 2% ophthalmic solution in the human conjunctival allergen challenge model. Clin Ther 22:1462–1472, 2000.
12. Constad WH, Bhagat N: Keratitis sicca and dry eye syndrome. Allergy Clin North Am 17:89–102, 1997.
13. D'Arienzo PA, Leonardi A, Bensch G: Randomized, double-masked, placebo-controlled comparison of the efficacy of emedastine difumarate 0.05% ophthalmic solution and ketotifen fumarate 0.025% ophthalmic solution in the human conjunctival allergen challenge model. Clin Ther 24:409–416, 2002.
14. Dell SJ, Lowry GM, et al: A Randomized, double-masked, placebo-controlled study of lotepredenol etabonate in patients with season allergic conjunctivitis. J Allergy Clin Immunol 102:251–255, 1998.
15. Donshik PC, Ehlers WH: Giant papillary conjunctivitis. Allergy Clin North Am 17:53–73, 1997.
16. Friedlaender, MH: Ocular allergy. In Middleton E, Reed CE et al. (eds): Allergy: Principles and Practice, 4th ed. St. Louis, Mosby, 1993, p 1651.
17. Greiner JV, Michaelson C, McWhirter CL, Shams NB: Single dose of ketotifen fumarate .025% versus 2 weeks of cromolyn sodium 4% for allergic conjunctivitis. Adv Ther 19(4):185–193, 2002.
18. Irani A: Ocular mast cells and mediators. Allergy Clin North Am 17:1–13, 1997.
19. Lee Y, Raizman M: Vernal conjunctivitis. Allergy Clin North Am 17:33–51, 1997.
20. Leonardi A, Briggs RM, Bloch KJ, et al: Correlation between conjunctival provocation test (CPT) and systemic allergometric tests in allergic conjunctivitis. Eye 4:760–764, 1990.
21. McGill JL, Holgate ST, Church MK, et al: Allergic eye disease mechanisms. Br J Ophthamol 82:1203–1214, 1998.
22. Orfeo V, Vardaro A, Lena P, et al: Comparison of emedastine 0.05% or nedocromil sodium 2% eye drops and placebo in controlling local reactions in subjects with allergic conjunctivitis. Eur J Ophthalmol 12(4):262–266, 2002.
23. Richard C, Triquand C, Bloch-Michel T: Comparison of topical 0.05% levocabastin and 0.1% lodaxamide in patients with allergic conjunctivitis. Eur J Ophthalmol. 8(4):207–216,1998.
24. Secchi A, Ciprandi G; et al: Safety and efficacy comparison of emedastine 0.05% solution compared to levocabastine 0.05% ophthalmic suspension in pediatric subjects with allergic conjunctivitis. Acta Ophthal Scand Suppl 230:42–47, 2000.
25. Secchi A, Leonardi A, et al: An efficacy and tolerance comparison of emedastine difumarate 0.05% and levocabastine hydrochloride 0.05%: reducing chemosis and eyelid swelling in subjects with seasonal allergic conjunctivitis. Acta Ophthal Scand Suppl (230):48–51, 2000.
26. Sendrowski DP: Acute conjunctival inflammation. In Bezan D, LaRussa F, Nishimoto J, et al (eds): Differential Diagnosis in Primary Eye Care. New York, Butterworth-Heineman, 1999, pp 107–113.
27. Sendrowski DP: Acute red eye. In Bezan D, LaRussa F, Nishimoto J, et al (eds): Differential Diagnosis in Primary Eye Care. New York, Butterworth-Heineman, 1999, pp 97–105.
28. Siret DJ: Oral and topical antihistamines: Pharmacologic properties and therapeutic potential in ocular allergic disease. J Am Optometr Assoc 69(2):77–87,1998.
29. Spangler DL, Bensch G, Berdy GJ: Evaluation of the efficacy of olopatadine hydrochloride 0.1% ophthalmic solution and azelastine 0.05% ophthalmic solution in the conjunctival allergen challenge model. Clin Ther 23:1272–1280, 2001.
30. Tuft SJ, Kemeny DM, Dart JK, Buckley RJ: Clinical features of atopic keratoconjunctivitis. Ophthamology 98:150–158, 1991.
31. Verin P, Easty DL, et al: Clinical evaluation of twice-daily emedastine 0.05% eyedrops (Emadine eye drops) versus levocabastine 0.05% eyedrops in patients with allergic conjunctivitis. Am J Opthalmol 131:691–698, 2001.
32. Zhan H, Smith L, Calder V, et al: Clinical and immunological features of atopic keratoconjunctivitis. Int Ophthamol Clin 43:59–71, 2003.

ANAFILAXIA

Arif M. Seyal, M.D.

1. **Defina la anafilaxia.**
   La anafilaxia es un síndrome clínico de riesgo vital caracterizado por la aparición repentina y generalizada de síntomas, generalmente inesperados, que afectan a múltiples órganos o sistemas del cuerpo. Las manifestaciones clínicas de la anafilaxia son inducidas por los mediadores liberados al unirse la IgE al receptor de los mastocitos y de los basófilos previamente sensibilizados por el antígeno.

2. **¿Cómo se diferencia la anafilaxia de otras reacciones anafilactoides?**
   Una reacción anafilactoide es una reacción sistémica clínicamente similar a la anafilaxia pero no está causada por una respuesta inmunológica mediada por la IgE. La anafilaxia y las reacciones anafilácticas, generalmente, son inmediatas y ocurren en los primeros 30 minutos tras la exposición al agente causal, pero en algunos casos, la aparición de los síntomas puede ser una hora después o más tarde.
   Ring J, Behrendt H: Anaphylaxis and anaphylactoid reactions: Classification and pathophysiology. Clin Rev Allergy Immunol 17:469-496, 1999.

3. **¿Qué factores influyen en la incidencia de la anafilaxia?**
   Entre los factores que pueden influir en la incidencia de la anafilaxia se incluyen los antecedentes de atopia subyacente, la vía de administración del antígeno/agente causal, y la edad y el género del paciente.

4. **Explique la influencia de la atopia subyacente.**
   Aproximadamente, el 50% de las personas que presentan una anafilaxia inducida por el ejercicio tienen antecedentes de atopia subyacente. También parece haber una mayor incidencia de la anafilaxia por alimentos, por material de contraste radiológico y por látex en los pacientes atópicos.

5. **¿Cómo influye la vía de administración del antígeno en la incidencia de la anafilaxia?**
   La incidencia de las reacciones anafilácticas es mayor tras la administración parenteral de antibióticos y de agentes biológicos. La administración oral de antibióticos parece ser bastante segura.

6. **Explique la influencia de la edad y del género.**
   Las reacciones anafilácticas son más frecuentes en adultos que en niños. La frecuencia de la anafilaxia asociada con alimentos, y de la anafilaxia inducida por el ejercicio, es dos veces mayor en las mujeres que en los hombres. Aproximadamente, el 60% de los casos de anafilaxia tiende a ocurrir en personas menores de 30 años. La mayor incidencia de reacciones alérgicas sistémicas por picadura de himenópteros en varones parece ser debida a que éstos están más expuestos.

7. Resuma el papel de los receptores de histamina en la patogenia de la anafilaxia y de las reacciones anafilactoides.

La mayoría de las manifestaciones clínicas de la anafilaxia pueden reproducirse a través de la infusión intravenosa de pequeñas dosis de histamina que, a través de la activación de ambos subtipos de receptores H_1 y H_2, puede causar vasodilatación, aumento de la secreción de las glándulas mucosas e hipotensión (véase la tabla 11-1).

Felix SB, Baumann G, Helmus S, Sattelberger U: Role of histamine in the cardiac anaphylaxis: Characterization of histaminergic H_1 and H_2 receptor effects. Basic Res Cardiol 5:531-539, 1988.

TABLA 11-1. • MEDIADORES PREFORMADOS DE LA ANAFILAXIA ASOCIADOS A LOS GRÁNULOS

Mediadores	Efecto fisiopatológico	Efecto clínico
Histamina		
Efectos mediados por el receptor H_1	Aumento de la permeabilidad capilar Vasodilatación Contracción del músculo liso (bronquial e intestinal) Vasoconstricción coronaria Aumento de la tasa de despolarización del nódulo sinoauricular Irritación de las terminaciones nerviosas Liberación de neuropéptidos Aumento de la secreción de las glándulas mucosas	Enrojecimiento Prurito Urticaria, angioedema Hipotensión Sibilancias Retortijones Taquicardia e isquemia miocárdica Aumento de la secreción de las glándulas mucosas
Efectos mediados por el receptor H_2	Vasodilatación periférica Vasodilatación de las arterias coronarias Efectos inotrópico y cronotrópico positivos sobre el músculo liso cardíaco Descenso de la fibrilación Aumento de la secreción glandular	Hipotensión Taquicardia Arritmias auriculares y ventriculares Aumento de las secreciones de las glándulas bronquiales y de las células caliciformes
Efectos mediados por el receptor H_3	Efectos cardiovasculares implicados en el modelo canino de la anafilaxia	Se desconoce la implicación potencial en la anafilaxia en humanos
Enzimas		
Triptasa	Proteasa neutra; activación del complemento C3	Semivida plasmática = 2 horas Marcador útil de la activación de los mastocitos Efectos clínicos desconocidos

TABLA 11-1. • MEDIADORES PREFORMADOS DE LA ANAFILAXIA ASOCIADOS A LOS GRÁNULOS *(Cont.)*

Mediadores	Efecto fisiopatológico	Efecto clínico
Quimasa	Puede actuar como la enzima convertidora de la angiotensina	Puede desempeñar algún papel en la respuesta a la hipotensión
Factores quimiotácticos		
Factores quimiotácticos eosinofílicos y neutrofílicos	Factores quimiotácticos para las células inflamatorias (eosinofílicos y neutrofílicos)	Importante para la reacción tardía
Heparina	Anticoagulante, inhibidor del complemento	Probable efecto antiinflamatorio

8. ¿Qué efectos son mediados por los receptores H_1?
El aumento de la permeabilidad vascular, la contracción del músculo liso y el aumento de la producción de moco bronquial. Los receptores H_1 también causan la estimulación de las terminaciones nerviosas sensoriales, dando lugar a la liberación de neuropéptidos. Los efectos cardíacos son el aumento en la frecuencia de la despolarización del nodo sinusal y el vasospasmo coronario.

9. ¿Qué efectos son mediados por los receptores H_2?
La vasodilatación de las arterias coronarias, así como los efectos inotrópicos y cronotrópicos sobre el músculo cardíaco. Los receptores H_2 también aumentan la secreción de moco en las células caliciformes y en las glándulas bronquiales.

10. Enumere otros mediadores bioquímicos y sustancias quimiotácticas que se liberan sistemáticamente por la desgranulación de los mastocitos y de los basófilos durante la reacción anafiláctica.
Otros mediadores liberados en este proceso son la triptasa, la quimasa, los factores quimiotácticos y la heparina (véase la tabla 11-1).

11. ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas más frecuentes de la anafilaxia por orden de frecuencia relativa?
Las manifestaciones clínicas de la anafilaxia son, generalmente, de aparición repentina y pueden ser desde manifestaciones leves hasta manifestaciones graves o en alguna ocasión mortales. En la tabla 11-2 se enumeran las manifestaciones clínicas de la anafilaxia según su frecuencia relativa.

12. Comente los efectos fisiopatológicos y las manifestaciones clínicas relacionándolas con los mediadores sintetizados *de novo* liberados por los mastocitos y los basófilos.
Los mediadores generados *de novo* derivados de los lípidos, como son los leucotrienos, las prostaglandinas y el factor activador de plaquetas, son importantes en la actividad anti o proinflamatoria en la anafilaxia (véase la tabla 11-3).

TABLA 11-2. • FRECUENCIA RELATIVA DE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ANAFILAXIA

Manifestaciones clínicas	Porcentaje de pacientes
Prurito, urticaria y angioedema	> 90
Disnea y sibilancias	47-60
Mareo, presíncope, síncope e hipotensión	30-33
Enrojecimiento cutáneo	> 28
Náuseas, vómitos y retortijones	25-30
Edema laríngeo, macroglosia, asfixia y disfonía	24
Rinitis y congestión nasal	16
Molestia torácica subesternal	6
Cefalea	> 5
Prurito sin lesiones cutáneas	4
Convulsión	1,5-2

TABLA 11-3. • MEDIADORES GENERADOS *DE NOVO* DE LOS MASTOCITOS Y DE LOS BASÓFILOS QUE DESEMPEÑAN ALGÚN PAPEL EN LA ANAFILAXIA Y EN LAS REACCIONES ANAFILACTOIDES

	Efecto fisiopatológico	Manifestaciones clínicas
Metabolitos del ácido araquidónico de la vía de la lipoxigenasa		
Leucotrienos		
■ LTC4	Contracción del músculo liso de la vía aérea	Sibilancias
■ LTD4	Aumento de la permeabilidad vascular	Hipotensión
■ LTB4	Actividad quimiotáctica	Posible reacción tardía
Vía de la ciclooxigenasa		
■ Prostaglandinas (PG D2 y PG F2)	Broncospasmo	Hipotensión
	Vasodilatación periférica	Sibilancias
■ Tromboxano A_2	Vasoconstricción de las arterias coronarias	Isquemia miocárdica
Factor activador de plaquetas (PAF)		
	Broncospasmo	Sibilancias
	Vasodilatación	Hipotensión
	Aumento de la permeabilidad vascular	Arritmias cardíacas
	Aumento de la contractilidad miocárdica	Insuficiencia cardíaca, probablemente en la reacción tardía

13. Explique el mecanismo de la anafilaxia asociada con el material de contraste radiológico (MCR).

Se desconoce el mecanismo exacto de la reacción anafilactoide al MCR. La IgE no parece estar implicada en esta reacción. Los posibles mecanismos de la reacción anafilactoide inducida por MCR son la liberación directa de los mediadores desde los mastocitos y los basófilos, la activación del complemento, la inhibición de la colinesterasa, el reclutamiento de los mediadores inflamatorios y la liberación indirecta de la prostaciclina por las células del endotelio vascular.

14. ¿Qué utilidad tienen las pruebas cutáneas en el diagnóstico de la anafilaxia asociada con el MCR?

Las pruebas cutáneas no son útiles en el diagnóstico de la anafilaxia asociada con el MCR.

15. ¿Cómo se puede reducir el riesgo de una reacción anafilactoide recurrente por material de contraste radiológico hiperosmolar?

El riesgo de la reacción anafilactoide recurrente por material de contraste de osmolalidad elevada puede reducirse a < 1% realizando un pretratamiento y utilizando material de contraste de osmolalidad baja.

16. ¿Qué alimentos son los implicados con más frecuencia en las reacciones anafilácticas mortales?

Aunque cualquier alimento puede causar una reacción anafiláctica mortal, ciertos alimentos han sido implicados con más frecuencia que otros, como son los cacahuetes, los frutos secos (nueces, anacardos, avellanas, pistachos, nueces de Brasil), el pescado, el marisco (gambas, cangrejos, ostras, langostas), ciertas frutas (kiwi) y ciertas semillas (plantago, algodón y sésamo).

17. ¿Qué es la anafilaxia inducida por el ejercicio?

La anafilaxia inducida por el ejercicio (AIE) es una forma de alergia física que, normalmente, ocurre después del ejercicio prolongado y se manifiesta con los siguientes síntomas: calor generalizado, prurito, urticaria, angioedema, náuseas, vómitos, retortijones, diarrea, disnea y colapso vascular.

Sheffer AL, Austen KF: Exercise-induced anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 66: 106-111, 1980.

18. ¿Qué es la urticaria colinérgica?

La urticaria colinérgica es también una forma de alergia física y se caracteriza por un punteado pequeño (1-4 mm), habones muy pruriginosos (microurticaria) con eritema periférico. Puede ser desencadenada por el aumento de la temperatura corporal central o incluso por la sudoración inducida por el estrés. Algunos pacientes pueden también presentar síntomas sistémicos.

19. ¿Cómo se diferencia la AIE de la urticaria colinérgica?

La exposición pasiva al calor parece ser una prueba diagnóstica útil para diferenciar la urticaria colinérgica de la AIE.

20. ¿Qué papel desempeñan los antihistamínicos y los glucocorticoides sistémicos en la prevención de la AIE?

No se ha demostrado que sea útil el tratamiento profiláctico de la AIE con antihistamínicos H_1 y H_2 o con glucocorticosteroides.

21. ¿Cuál es el posible mecanismo de la anafilaxia inducida por el ácido acetilsalicílico y por otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE)?

El mecanismo por el que los fármacos antiinflamatorios no esteroideos dan lugar al desarrollo de una reacción anafiláctica/anafilactoide no está bien definido. Es probable que la inhibición de la ciclooxigenasa por el ácido acetilsalicílico y por otros AINE pueda dar lugar a un cambio en el metabolismo del ácido araquidónico pasando de la vía de la ciclooxigenasa a la de la lipoxigenasa. Así se obtiene el aumento de la producción del péptido leucotrieno. El aumento de las concentraciones del péptido leucotrieno puede dar lugar a los síntomas de hipotensión, broncoconstricción, aumento de la producción de moco, urticaria y angioedema.

Stevenson DD: Diagnosis, prevention, and treatment of adverse reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. J Allergy Clin Immunol 74:617-622, 1984.

22. ¿Cómo se confirma el diagnóstico de la anafilaxia inducida por los AINE?

No se dispone de ninguna prueba cutánea, ni de ningún estudio *in vitro* para confirmar el diagnóstico. Se puede realizar la provocación con ácido acetilsalicílico/AINE en una unidad de cuidados intensivos.

23. Enumere los tres mecanismos básicos de la anafilaxia/reacciones anafilactoides.

- Mediado por la IgE.
- No mediado por la IgE.
- Desconocido.

24. ¿Qué reacciones están mediadas por mecanismos de la IgE?

- Los alimentos implicados con más frecuencia son: pescado, marisco, crustáceos, huevo, leche, cacahuetes, frutas (p. ej., kiwi, plátano) y semillas (de algodón, sésamo y plantago).
- Las proteínas animales y humanas: picaduras de insectos (himenópteros, hormigas), mordedura de insectos (triatoma), globulina antilinfocito (ALG), vacunas basadas en aves (sarampión, parotiditis, gripe y fiebre amarilla), anticuerpos monoclonales derivados de ratón, plasma seminal humano.
- Las hormonas: insulina, corticotropina (ACTH).
- Las enzimas: estreptocinasa, quimiopapaína.
- Los aeroalérgenos: pruebas cutáneas o inmunoterapia para los pólenes, los ácaros del polvo doméstico, los hongos y otros alérgenos.
- Otros: látex (guantes y otros utensilios médicos), protamina.
- Los haptenos (reacciones mediadas por la IgE contra el conjugado proteína-hapteno).
- Los antibióticos: penicilinas, cefalosporinas, sulfamidas y estreptomicina.
- Los desinfectantes: óxido de etileno.
- Los relajantes del músculo liso, como la succinilcolina.

Marshal CP, Pearson FC, Sagona MA, et al: Reaction during hemodialysis caused by allergy to ethylene oxide gas sterilization. J Allergy Clin Immunol 75:285-290, 1985.

25. ¿Qué reacciones están mediadas por un mecanismo no IgE?

- La activación del complemento y la generación de anafilotoxinas (C3a, C4a, C5a): productos sanguíneos y del plasma humano, gammaglobulina.
- La activación directa de los mastocitos o la liberación de los mediadores de los basófilos: opiáceos, tubocuranina, dextrano, materiales de contraste radiológico, fluoresceína para angiografía y algunos agentes quimioterápicos.
- Los moduladores del metabolismo del ácido araquidónico: fármacos antiinflamatorios no esteroideos (p. ej., ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, indometacina).

26. ¿Cuáles son las reacciones mediadas por un mecanismo desconocido?

- Los sulfitos: aditivos alimentarios.
- Los esteroides: progesterona e hidrocortisona.
- Los desencadenantes físicos: AIE, AIE dependiente de alimentos, urticaria sistémica inducida por el frío y por el calor.
- La mastocitosis sistémica.
- La anafilaxia idiopática.

27. ¿Cuáles son los órganos de choque en la anafilaxia?

El curso clínico de la anafilaxia viene determinado por los órganos y sistemas implicados. Esto se basa en la respuesta inmunológica y en que la musculatura lisa se afecta por la liberación de los mediadores químicos. En humanos, los principales órganos afectados por la anafilaxia son el corazón y los pulmones, con reacciones clínicas frecuentes y potencialmente mortales de compromiso cardiovascular, insuficiencia respiratoria y edema laríngeo.

28. ¿Qué situaciones clínicas frecuentes pueden imitar una anafilaxia/reacción anafilactoide?

1. El shock:
   - Hemorrágico (pérdida sanguínea masiva gastrointestinal).
   - Cardiogénico (infarto miocárdico agudo).
   - Séptico.
2. La reacción vasovagal.
3. El síndrome carcinoide.
4. La mastocitosis sistémica.
5. El feocromocitoma.
6. El angioedema hereditario.
7. Causas no orgánicas:
   - Trastorno de pánico.
   - Disfunción de las cuerdas vocales.
   - Globo histérico.

29. ¿Cómo se puede diferenciar una reacción vasovagal de una verdadera anafilaxia o de una respuesta anafilactoide?

Una reacción vasovagal puede ocurrir después de una inyección, y las manifestaciones clínicas típicas incluyen mareo, diaforesis, palidez, debilidad, sudoración, náuseas, hipotensión y bradicardia. Los pacientes no presentan prurito, urticaria, angioedema, taquicardia ni broncospasmo.

30. ¿Cuál es el tratamiento más apropiado de la reacción vasovagal?

Una reacción vasovagal generalmente revierte tras la administración de sulfato de atropina, 0,3-1 mg por vía intramuscular o intravenosa.

31. Defina el síndrome carcinoide.

El síndrome carcinoide, generalmente, se presenta con rubefacción, retortijones, diarrea y, en ocasiones, con broncospasmo. Esta entidad es causada por la liberación de sustancias vasoactivas, como la serotonina, la bradicinina y la histamina por un tumor de crecimiento lento, generalmente localizado en los bronquios, el estómago, el páncreas o el intestino delgado.

PUNTOS CLAVE: REACCIÓN VASOVAGAL 

1. La reacción vasovagal, cuyas manifestaciones son mareo, palidez, diaforesis, náuseas, hipotensión y bradicardia, debe distinguirse de la anafilaxia.
2. Los pacientes con reacción vasovagal carecen de manifestaciones cutáneas (urticaria y angioedema), taquicardia y broncospasmo.
3. La administración de 0,3-1 mg de sulfato de atropina, por vía intramuscular o intravenosa, generalmente revierte una reacción vasovagal.

32. ¿Cómo se diagnostica el síndrome carcinoide?

Los pacientes afectados tienen concentraciones elevadas del ácido 5-hidroxiindolacético (5HIAA) en plasma. Las concentraciones elevadas del 5HIAA en orina de 24 horas son muy sugerentes de este diagnóstico.

33. ¿Cuál es el efecto de la adrenalina en la crisis carcinoide?

La adrenalina está contraindicada porque puede causar una reagudización del síndrome carcinoide.

34. Defina la mastocitosis sistémica.

La mastocitosis sistémica es un síndrome clínico causado por la acumulación de mastocitos en múltiples órganos, incluyendo la piel, la médula ósea, el hígado y el aparato digestivo. Las manifestaciones clínicas de enrojecimiento, prurito y respuesta anafiláctica pueden estar asociadas con urticaria pigmentosa y pueden desarrollarse espontáneamente tras la toma de AINE, opioides o alcohol. Otras manifestaciones frecuentes son la osteoporosis, la desmineralización ósea y la anemia debida a la afectación de la médula ósea.

Horan RF, Austen KF: Systemic mastocytosis: Retrospective review of a decade of clinical experience at the Brigham and Women's Hospital. J Invest Dermatol 96:5S-14S, 1991.

35. ¿Cómo podría usted distinguir la mastocitosis sistémica de una anafilaxia/reacción anafilactoide?

En la mastocitosis sistémica, la concentración basal de protriptasa-α está claramente elevada (> 20 mg/ml). Esta elevación, presumiblemente, refleja la carga total de mastocitos y puede ser utilizada para evaluar la respuesta al tratamiento dirigido a bajar la carga total de mastocitos. En la anafilaxia sistémica, la concentración de triptasa-β sérica es > 5 ng/ml.

36. Explique el significado de la anemia y de la trombocitopenia en la mastocitosis sistémica.

En la mastocitosis sistémica, la infiltración extensa de la médula ósea por los mastocitos causa alteraciones hematológicas, como la anemia, la trombocitopenia, la eosinofilia y la linfopenia. La anemia (especialmente la hemoglobina < 11 mg/dl), la trombocitopenia, la disminución de los adipocitos de la médula ósea (< 20%), los síntomas constitucionales y las alteraciones de la función hepática indican un pronóstico malo.

37. ¿Qué importancia tiene la triptasa sérica como marcador diagnóstico de la anafilaxia?

La triptasa es una proteasa neutra que se concentra selectivamente en los gránulos secretores de los mastocitos humanos y puede ser un marcador importante de activación mastocita-

ria en la anafilaxia. Durante la anafilaxia, la triptasa se libera a la sangre tras la desgranulación de los mastocitos; por lo tanto, las concentraciones de triptasa en plasma pueden correlacionarse bien con la gravedad de la anafilaxia. Como la triptasa β se almacena en los gránulos secretores de los mastocitos, su liberación se considera más específica de la activación mastocitaria durante la anafilaxia que la protriptasa α, que no se almacena en los gránulos y se libera por los mastocitos de forma constante en pequeñas cantidades.

38. ¿Cuál es el valor diagnóstico de una concentración normal de histamina a las 4 horas de la picadura de un insecto en la anafilaxia por veneno de insecto?

La concentración de histamina en plasma alcanza un pico a los 10-15 minutos de la picadura del insecto que causa la anafilaxia y vuelve a valores basales en 30 minutos. Además, durante la coagulación sanguínea y el procesamiento de la muestra, los basófilos pueden liberar una cantidad significativa de histamina y así hacer más difícil la interpretación de una concentración elevada de histamina que puede ocurrir *in vivo* o *in vitro*. Por lo tanto, una concentración de histamina en plasma normal o elevada 4 horas después de la reacción anafiláctica no tiene ningún significado clínico.

39. ¿Qué es la AIE asociada con alimentos?

La reacción anafiláctica aparece cuando se realiza ejercicio 2-4 horas después de la ingestión de un alimento concreto. El paciente puede ingerir dicho alimento sin que presente ninguna reacción y puede realizar ejercicio sin que aparezca ninguna reacción, siempre y cuando no haya tomado ese alimento en varias horas previas al ejercicio. Las pruebas cutáneas al alimento concreto generalmente son positivas.

Horan RF, Sheffer AL: Food-dependent, exercise-induced anaphylaxis. Immunol Allergy Clin North Am 11:757, 1991.

40. Defina la anafilaxia idiopática.

La anafilaxia idiopática (AI) es un diagnóstico de exclusión. La AI puede ser diagnosticada tras una meticulosa historia clínica, revisión de los informes de urgencias y del diario del paciente, y si tras estudios de laboratorio se han excluido todas las posibles causas subyacentes.

41. ¿Cuáles son los posibles mecanismos de la AI?

No se conocen los mecanismos de la anafilaxia idiopática (AI). Las posibles causas son las siguientes:

- La AI es un síndrome de activación de los mastocitos que está precipitado por la liberación inapropiada de los factores liberadores de histamina (HRF) por los linfocitos T.
- Los autoanticuerpos contra los receptores de la IgE pueden estar implicados. Pueden tener reactividad cruzada con la IgE de los mastocitos y dar lugar a su activación y a la liberación de los mediadores desde los mastocitos.

Patterson R, Clayton DE, et al: Fatal and near fatal idiopathic anaphylaxis. Allergy Proc 16(3);103-108, 1995.

42. Defina la AI frecuente.

La AI frecuente son más de seis episodios de reacciones anafilácticas al año, o dos o más episodios en 2 meses.

43. ¿Cuál es el principio general que guía el tratamiento de los pacientes con episodios frecuentes de AI?

El régimen terapéutico debe pautarse según las condiciones individuales acorde con la gravedad y la frecuencia de los episodios de AI.

44. ¿Cuáles son las instrucciones que se deben dar a los pacientes con AI frecuentes para que se traten ellos mismos?

Los pacientes con AI deben ser instruidos para inyectarse adrenalina intramuscular. También deben ser instruidos para tomar de 60 mg de prednisona y un antihistamínico (hidroxicina, 25 mg, o difenhidramina, 50 mg) por vía oral. Posteriormente, los pacientes deberían acudir a un servicio de urgencias.

45. Describa el posible tratamiento una vez que el episodio agudo se haya resuelto.

Una vez resuelto el episodio agudo de anafilaxia, el paciente debería ser tratado con 60 mg de prednisona diariamente durante 1 semana, y posteriormente disminuir la dosis lentamente (no más de 10 mg/mes). Se añade un antihistamínico (hidroxicina, 25-50 mg tres veces/día) y también un simpaticomimético oral (p. ej., salbutamol, 2 mg, tres veces/día). La AI parece responder bien a los glucocorticoides sistémicos.

46. ¿Qué régimen terapéutico debería utilizarse una vez que el paciente está estable?

Una vez que el paciente esté estable, la prednisona puede pasar a tomarse a días alternos. Los pacientes con episodios frecuentes de AI pueden necesitar temporadas largas de esteroides orales para controlar la recurrencia de los síntomas. Algunos pacientes con AI dependiente de esteroides pueden ser tratados con cromonas o con ketotifeno por vía oral. Esto puede ayudar a la reducción de la dosis de glucocorticoides orales. Por lo general, el pronóstico final es bueno y la mayoría de los pacientes puede suspender los glucocorticoides sistémicos.

47. Una mujer de 38 años de edad con hipertensión que está siendo tratada con atenolol sufre una picadura de abeja y desarrolla síntomas de anafilaxia en 15 minutos. A su llegada al servicio de urgencias, su presión arterial es de 90/54 mmHg. Presenta urticaria generalizada, sibilancias y opresión torácica. Tras varias inyecciones de adrenalina, la presión arterial era todavía de 92/50 mmHg y la frecuencia cardíaca, de 82 latidos/min. La paciente continúa teniendo sibilancias y opresión torácica. ¿Qué haría usted a continuación?

Los pacientes tratados con betabloqueantes, generalmente, responden mal a la adrenalina. En estos pacientes, la hipotensión debe tratarse con reposición de volumen intravascular abundante. Se debe administrar atropina, 0,2-0,5 mg por vía subcutánea, cada 10 minutos hasta un máximo de 2 mg. La atropina es útil para revertir la bradicardia. El glucagón ejerce un efecto inotrópico y cronotrópico sobre el músculo cardíaco independientemente de los receptores beta y se puede administrar de forma intravenosa en bolos de 1-5 mg en 5 minutos, seguidos de infusión continua a una velocidad de 5-15 µg/min. Como el glucagón puede causar náuseas y vómitos, se deben tomar las precauciones pertinentes para evitar una aspiración. En ocasiones, es necesario administrar dopamina o isoproterenol intravenoso para tratar la hipotensión prolongada. El broncospasmo persistente puede tratarse con salbutamol nebulizado.

48. Describa la fase tardía de la reacción anafiláctica sistémica. ¿Cuál es su significado clínico?

La mayoría de las reacciones anafilácticas empiezan a los 30 minutos tras la exposición al agente causal. En la mayoría de los pacientes, la reacción anafiláctica es monofásica y no reaparece tras la resolución completa de la fase temprana. En algunos pacientes, sin embargo, se observa un segundo episodio de síntomas 6-8 horas más tarde (a veces a las 12 horas)

sin ninguna reexposición al agente causal. Esta reacción anafiláctica bifásica ocurre, aproximadamente, en un 7-20% de los pacientes.

Douglas DM, Sukenick E, Andrade WP, Brown JS: Biphasic anaphylaxis: An inpatient and outpatient study. J Allergy Clin Immunol 93(6):977-985, 1994.

49. Explique los mecanismos de la reacción tardía.

El mecanismo exacto de la fase tardía de la reacción anafiláctica sistémica no está claro. Es posible que esta respuesta sea iniciada por la liberación de los mediadores de los mastocitos formados *de novo* (especialmente los quimiotácticos, como los factores quimiotácticos de los eosinófilos y de los neutrófilos) y una mayor liberación de citocinas, pero hasta ahora no se ha encontrado ninguna correlación entre los síntomas de la anafilaxia tardía y la liberación de los mediadores.

50. Comente el papel de los glucocorticoides en la prevención de la fase tardía de la reacción anafiláctica sistémica.

No se ha demostrado que los glucocorticoides y otros fármacos utilizados en el tratamiento de la anafilaxia (antihistamínicos y adrenalina) sean útiles para prevenir la fase tardía de la respuesta anafiláctica. Sin embargo, generalmente, los glucocorticoides se administran para suavizar o atenuar la fase tardía de la respuesta anafiláctica sistémica porque se ha demostrado que son eficaces en otras situaciones clínicas asociadas con una reacción tardía.

51. ¿Cuánto tiempo debería permanecer el paciente en observación en un centro médico tras el tratamiento con éxito de la anafilaxia aguda?

Por lo general, ninguna característica clínica permite la identificación de pacientes que con probabilidad sufrirán anafilaxia bifásica. Algunos investigadores han observado que los pacientes con anafilaxia bifásica necesitan de forma significativa más adrenalina para aminorar los síntomas iniciales que los pacientes con anafilaxia monofásica. Es importante, por lo tanto, observar de cerca a todos los pacientes que presentan una anafilaxia grave durante al menos 12 horas después de la resolución de los síntomas iniciales, especialmente cuando se requirieron dosis de adrenalina significativamente mayores. Los pacientes con reacciones leves pueden ser observados en el domicilio e indicarles que vuelvan inmediatamente al centro médico ante el menor indicio de recurrencia de los síntomas. Se debe contactar de nuevo con el paciente a las 24 horas de la fase inicial. También se recomienda instruirles para que se administren la adrenalina.

PUNTOS CLAVE: ANAFILAXIA



1. La urticaria generalizada y el angioedema son las manifestaciones más frecuentes de la anafilaxia.
2. La anafilaxia idiopática es una de las causas más frecuentes de la anafilaxia.
3. Los alimentos implicados en los casos de anafilaxia mortales incluyen cacahuetes, frutos secos, pescado y marisco (gambas, cangrejos, ostras y langostas).
4. La inyección intramuscular de adrenalina en la cara lateral del muslo es la vía preferente de administración y la localización preferida en el tratamiento de la anafilaxia de moderada a grave.

52. ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas más frecuentes de la anafilaxia por hipersensibilidad al líquido seminal humano?

Las manifestaciones clínicas más frecuentes de la alergia al líquido seminal humano varían desde una quemazón vulvovaginal, con prurito e inflamación, hasta prurito generalizado, con urticaria, asma, hipotensión y shock. Afecta más a mujeres de 20 a 30 años de edad con antecedentes de atopia. Las reacciones sistémicas al líquido seminal humano están mediadas por la producción de anticuerpos IgE.

53. ¿Qué pruebas se utilizan para el diagnóstico de la anafilaxia por hipersensibilidad al líquido seminal humano?

Se puede confirmar el diagnóstico mediante pruebas cutáneas, aunque éstas no son un marcador fiable para el diagnóstico de las reacciones alérgicas localizadas al líquido seminal. Según los datos disponibles, las pruebas *in vitro* (ELISA o RAST) de la IgE específica en el suero parecen ser menos sensibles que las pruebas cutáneas. Por último, el diagnóstico de alergia al líquido seminal humano (local y sistémica) puede establecerse por la evitación completa de los síntomas con la utilización de preservativos.

54. Describa el tratamiento de la anafilaxia por hipersensibilidad al líquido seminal humano.

En el tratamiento de la alergia al líquido seminal humano se incluye la utilización de preservativos. Los pacientes con alergia al látex deben utilizar preservativos sin látex. Además de los antihistamínicos sistémicos, puede realizarse un pretratamiento con cromoglicato sódico intravaginal en casos leves. En las pacientes que tengan antecedentes de reacciones anafilácticas sistémicas, debe valorarse la inmunoterapia parenteral o intravaginal. Se han documentado embarazos con éxito tras la desensibilización intravaginal.

Park JW, Ko SH, Kim CW: Seminal plasma anaphylaxis: Successful pregnancy after intravaginal desensitization and immunodetection of allergens. Allergy 54:990-993, 1999.

55. ¿Qué es la anafilaxia inducida por la progesterona?

Es una anafilaxia inexplicada que, generalmente, aparece en mujeres jóvenes durante la menstruación o en el embarazo. Por lo general, estas pacientes entran en remisión durante la lactancia. Los episodios de anafilaxia también se pueden provocar por la administración de progesterona y de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH). Sin embargo, la anafilaxia no se puede provocar mediante la administración de estrógenos.

Burstein M, Rubinow A, Shalit M: Cyclic anaphylaxis associated with menstruation. Ann Allergy 66:36-38, 1991.

56. ¿Cómo se trata la anafilaxia inducida por la progesterona?

En el tratamiento se incluye la administración de análogos de la LHRH. A veces se necesita una anexectomía doble.

57. ¿Cuáles son los efectos cardiovasculares de la liberación de histamina por los mastocitos y los basófilos?

La histamina causa una disminución de la resistencia vascular sistémica produciendo así un descenso de las presiones sistólica, diastólica y aórtica media y un aumento de la frecuencia cardíaca. Este efecto tiene lugar a través de ambos receptores, H_1 y H_2. Además de la vasodilatación periférica, los receptores H_2 causan un aumento de la frecuencia cardíaca y de la contractilidad del músculo cardíaco, así como vasodilatación coronaria. Los receptores H_1 tienen un efecto

cronotrópico y de vasoconstricción coronaria. La administración de histamina tras el bloqueo selectivo de los receptores H_2 con cimetidina puede intensificar la vasoconstricción coronaria.

58. Describa los efectos cardiovasculares del factor activador de plaquetas (PAF) liberado por los mastocitos y los basófilos.

El PAF causa arritmias e insuficiencia cardíacas, y puede ser responsable de la fase tardía o prolongada de la anafilaxia. Los metabolitos del ácido araquidónico, los leucotrienos peptídicos (LTC4, LTD4 y LTE4) son potentes vasoconstrictores coronarios en cobayas, ratas y monos. En humanos, los leucotrienos peptídicos pueden causar una hipotensión transitoria, un aumento de la frecuencia cardíaca y una vasoconstricción de las arterias coronarias.

Felix SB, Bauman G, Hashemi T, et al: Characterization of cardiovascular events mediated by the platelet activating factor during systemic anaphylaxis. J Cardiovasc Pharmacol 6:987-997, 1990.

59. ¿Qué agentes pueden contribuir a la liberación de los mediadores vasoactivos por los mastocitos?

Los antígenos y otros agentes diversos como la protamina, los anestésicos generales y los medios de contraste intravenosos pueden estar implicados en la reacción anafilactoide y activar directamente los mastocitos cardíacos, y así dar lugar a la liberación de mediadores vasoactivos. Clínicamente, la anafilaxia se ha asociado con isquemia miocárdica e infarto, alteraciones de la onda T y del segmento ST en el electrocardiograma (ECG), con arritmias auriculares y ventriculares, y alteraciones de la conducción.

60. ¿Por qué durante la anestesia general la detección de la anafilaxia se retrasa?

La detección de la anafilaxia durante la anestesia general puede retrasarse debido a la imposibilidad del paciente para verbalizar sus síntomas iniciales. Las manifestaciones clínicas de urticaria y eritema pueden enmascararse por los paños utilizados en el acto quirúrgico. Además, los anestésicos pueden producir directamente inestabilidad hemodinámica sin causar anafilaxia o una respuesta anafilactoide.

Moscicki RA, Sockin SM, Corsello BF, et al: Anaphylaxis during induction of general anesthesia: Subsequent evaluation and management. J Allergy Clin Immunol 86:325-332, 1990.

61. ¿Qué síntomas y signos ayudan a detectar la anafilaxia durante una anestesia general?

Con frecuencia, las manifestaciones clínicas iniciales observables en la anafilaxia durante la anestesia general son la aparición brusca de hipotensión, broncospasmo, y la desaturación brusca de oxígeno o el aumento en la presión de la vía aérea. La elevación de la triptasa beta sérica es útil en el diagnóstico de la reacción anafiláctica.

62. Enumere las causas probables de una anafilaxia durante la anestesia general.

Debido a que en el preoperatorio se administran múltiples fármacos en un período corto de tiempo, puede ser difícil determinar el agente causal. Sin embargo, se han implicado los siguientes fármacos de uso frecuente:

- Tiopental.
- Relajantes musculares (p. ej., succinilcolina).
- Opioides.
- Antibióticos intravenosos.
- Soluciones hipertónicas intravenosas (p. ej., manitol).
- Hemoderivados.
- Medios de contraste radiológico intravenosos (MCR).
- Látex.

- Óxido de etileno (utilizado como gas de esterilización del material médico y quirúrgico).
- Antibióticos tópicos.

63. ¿Con qué frecuencia el tiopental causa anafilaxia? ¿Hay otros hipnóticos intravenosos implicados de la misma manera?

La incidencia de la anafilaxia secundaria al tiopental es 1:400-1:30.000. Otros hipnóticos intravenosos, como la ketamina y el etomidato, son causas raras de reacción alérgica sistémica.

64. ¿A través de qué mecanismo producen anafilaxia los relajantes musculares?

Los relajantes musculares pueden producir una liberación de mediadores no mediada por IgE, dependiente de la dosis. En algunos casos, hay evidencia de un mecanismo mediado por la IgE.

65. ¿A través de qué mecanismo producen anafilaxia los opioides?

Las reacciones sistémicas a los opioides son debidas a la liberación directa de los mediadores (no mediada por la IgE).

66. ¿Puede causar anafilaxia el cemento óseo?

Se sabe que el cemento óseo (metilmetacrilato) puede causar hipotensión, hipoxia y edema pulmonar no cardiogénico. El mecanismo es desconocido.

67. ¿Cuál es la incidencia de las reacciones anafilácticas sistémicas graves por los alérgenos de la inmunoterapia?

En Estados Unidos, se ha publicado que la incidencia de reacciones mortales debidas a la inmunoterapia ha sido de 1 por cada 2 millones de inyecciones. La frecuencia de reacciones sistémicas graves varía desde < 1% en pacientes que reciben inmunoterapia convencional a • 36% en pacientes tratados con inmunoterapia con pauta rápida.

68. Enumere los posibles factores de riesgo para una reacción anafiláctica mortal o casi mortal debida a los alérgenos de la inmunoterapia.

- Asma mal controlada.
- Sensibilización elevada a los aeroalérgenos previa al tratamiento.
- Función pulmonar deteriorada.
- Utilización concomitante de fármacos adrenérgicos betabloqueantes.

69. ¿Cuál es el pretratamiento recomendado para la prevención de una reacción anafilactoide a los MCR?

En los pacientes con antecedentes de reacciones anafilactoides por MCR, se recomienda un pretratamiento con glucocorticoides orales, antihistamínicos H_1 y H_2, y adrenalina para la prevención de una reacción recurrente. También está muy recomendada la utilización de medios de contraste radiológico de osmolalidad baja. Si es posible, se deben suspender los tratamientos con fármacos adrenérgicos betabloqueantes e inhibidores de la ECA antes del procedimiento.

70. Especifique un protocolo concreto para la utilización de cada uno de estos fármacos.

- Se administran 50 mg de prednisona por vía oral, 13 horas, 7 horas y 1 hora antes de la administración del MCR.

- Se administran 50 mg de difenhidramina, vía oral o intramuscular 1 hora antes del procedimiento.
- Se administran 25 mg de efedrina (cuando no esté contraindicada), por vía oral, 1 hora antes de la administración del MCR.

Una modificación de esta pauta consiste en la utilización adicional de antihistamínicos H_2, de dosis bajas de corticosteroides y se puede excluir la efedrina.

71. ¿Qué pauta se recomienda en las situaciones de emergencia?
En las situaciones de emergencia, se ha demostrado que es eficaz la administración de 200 mg de hidrocortisona cada 4 horas y 50 mg de difenhidramina intramuscular 1 hora antes del procedimiento.

72. Un paciente con antecedentes de sensibilización cutánea al yodo, ¿debería recibir pretratamiento antes de someterse a un proceso que requiera MCR?
En los pacientes con sensibilización cutánea al yodo no aumenta el riesgo de tener reacciones con los MCR y por lo tanto, no necesitan ningún pretratamiento.

73. ¿Qué papel desempeña el tratamiento con anti-IgE monoclonal en el tratamiento de la anafilaxia inducida por cacahuetes?
Estudios recientes sugieren que el tratamiento con anti-IgE monoclonal en pacientes con antecedentes de anafilaxia inducida por cacahuete aporta una protección, al menos parcial, frente a la ingestión accidental de este alimento.

74. Describa los posibles mecanismos de acción.
El anti-IgE humanizado es un anticuerpo monoclonal contra la IgE que se une con alta afinidad al epítopo en el dominio CH3 de la IgE. Así se evita la unión de ésta a los receptores de afinidad elevada por la IgE de los mastocitos y de los basófilos. Además, esto disminuye la expresión del FcεRI de los basófilos humanos y puede inhibir la activación específica de alérgeno de los linfocitos T, lo que interfiere con el proceso de las células presentadoras de antígeno mediado por el FcεRII o el FcεRI.

75. Especifique las tres claves para el tratamiento correcto de un episodio de anafilaxia/reacción anafilactoide aguda en el servicio de urgencias.
El reconocimiento precoz, el tratamiento rápido y la vigilancia estrecha son las tres claves para tener éxito en el control de la anafilaxia. Como las reacciones anafilácticas pueden variar desde la urticaria leve localizada y el prurito hasta la hipotensión grave, la obstrucción de la vía aérea y el colapso cardiovascular, el tratamiento inicial debería estar determinado por las manifestaciones clínicas que se presenten y por un índice de sospecha elevado. Tras el tratamiento, puede modificarse la estrategia según las necesidades.

76. ¿Cuáles son las actuaciones inmediatas que se recomiendan en un servicio de urgencias?

1. La valoración rápida del paciente, incluyendo la vía aérea, los signos vitales y el nivel de conciencia.
2. La estabilización y el mantenimiento de la vía aérea orofaríngea y la administración de oxígeno (5-6 l/min).
3. La administración precoz de la adrenalina acuosa, el fármaco más importante en el tratamiento de la anafilaxia. La dosis para adultos es de 0,3-0,5 ml (de la solución acuosa 1:1.000); en niños se administran 0,01 ml/kg de peso por vía intramuscular. Esta dosis puede repetirse cada 5 minutos si es necesario. En la anafilaxia de riesgo vital, la adrenalina puede administrarse por vía intravenosa lentamente a una dilución de 1:10.000 o mayor.

77. ¿Qué medidas específicas se recomiendan para la anafilaxia debida a una inyección?
Se debe realizar un torniquete por encima de la zona de inyección e infiltrar la zona con 0,10-0,20 ml de adrenalina (1:1.000) para reducir la absorción del fármaco inyectado.

78. ¿Qué se recomienda respecto a la difenhidramina y la ranitidina?
En los adultos, se recomiendan 25-50 mg de **difenhidramina**; en los niños, se administran 1-2 mg/kg de peso. En los casos leves, la medicación debe administrarse por vía oral.

La **ranitidina** se administra por vía intravenosa en solución de dextrosa al 5%, 50 mg en los adultos y 12,5-50 mg (1 mg/kg) en los niños. En los adultos, se puede administrar cimetidina (4 mg/kg) como alternativa.

79. Resuma el papel de los glucocorticoides sistémicos.
Los glucocorticoides sistémicos, como la metilprednisolona (1-2 mg/kg cada 24 horas) deberían administrarse por vía intravenosa. Los casos leves se deben tratar con prednisona oral. Los glucocorticoides generalmente no son útiles para la fase aguda pero previenen las reacciones prolongadas, las recaídas, o ambas.

80. ¿Cómo se tratan el broncospasmo, la hipotensión y la bradicardia refleja?
- El **broncospasmo** se puede tratar con salbutamol nebulizado.
- La **hipotensión** se trata con líquidos intravenosos y vasopresores. La dopamina es el vasopresor de elección.
- La **bradicardia refleja** se trata con atropina.

81. ¿Qué consideraciones especiales deben tenerse los pacientes que reciben betabloqueantes adrenérgicos?
Los pacientes que reciben betabloqueantes adrenérgicos pueden no responder a la adrenalina. Además de los líquidos intravenosos, a estos pacientes hay que tratarles con 1 mg de glucagón, administrado por vía intravenosa lentamente, seguido de una infusión continua a una velocidad de 1-5 mg/hora.

82. ¿Cuál es la mejor vía de administración de la adrenalina durante el tratamiento de la anafilaxia?
Para el tratamiento de una reacción anafiláctica aguda la vía de elección es la administración intramuscular. Los últimos artículos publicados sugieren que la absorción de la adrenalina es completa y más rápida en los niños que reciben adrenalina intramuscular en el muslo con una jeringuilla autoinyectable. Estudios comparativos en adultos también muestran mayores concentraciones máximas en líquido cuando la adrenalina se inyecta por vía intramuscular en la cara interna del muslo que cuando se inyecta en la región deltoidea del brazo, ya sea por vía intramuscular o subcutánea.

Simons FER, Gu X, Simons KJ: Epinephrine absorption in adults: Intramuscular versus subcutaneous injection. J Allergy Clin Immunol 108:871-873, 2001.

PÁGINAS WEB



1. Food Allergy and Anaphylaxis Network: www.foodallergy.org
2. National Library of Medicine: www.nlm.nih.gov

BIBLIOGRAFÍA

1. Burstein M, Rubinow A, Shalit M: Cyclic anaphylaxis associated with menstruation. Ann Allergy 66:36–38, 1991.
2. Douglas DM, Sukenick E, Andrade WP, Brown JS: Biphasic anaphylaxis: An inpatient and outpatient study. J Allergy Cin Immunol 93(6):977–985, 1994.
3. Felix SB, Bauman G, Hashemi T, et al: Characterization of cardiovascular events mediated by the platelet activating factor during systemic anaphylaxis. J Cardiovasc Pharmacol 6:987–997, 1990.
4. Felix SB, Baumann G, Helmus S, Sattelberger U: Role of histamine in the cardiac anaphylaxis: Characterization of histaminergic H_1 and H_2 receptor effects. Basic Res Cardiol 5:531–539, 1988.
5. Fisher MM: Clinical observation on the pathophysiology and treatment of anaphylactic cardiovascular collapse. Anesth Intens Care 14:14–21, 1986.
6. Hogan AD, Schwartz LB: Markers of mast cell degranulation. Methods 13:43–52, 1997
7. Horan RF, Austen KF: Systemic mastocytosis: Retrospective review of a decade of clinical experience at the Bringham and Women's Hospital. J Invest Dermatol 96:5S–14S, 1991.
8. Horan RF, Sheffer AL: Food-dependent, exercise-induced anaphylaxis. Immunol Allergy Clin North Am 11:757, 1991.
9. Kemp SF, Lockey RF: Anaphylaxis: A review of causes and mechanisms. J Allergy Clin Immunol 110:341–348, 2002.
10. Kemp SF, Lockey RF, Wolf BL, Lieberman P: Anaphylaxis: A review of 266 cases. Arch Intern Med 155:1749–1751, 1995.
11. Leung DY, Sampson HA, Yunginger JW, et al: Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. N Engl J Med 348:986–993, 2003.
12. Marshal CP, Pearson FC, Sagona MA, et al: Reaction during hemodialysis caused by allergy to ethylene oxide gas sterlization. J Allergy Clin Immunol 75:285–290, 1985.
13. Moraes PS, Taketomi EA: Allergic vulvovaginitis. Ann Allergy Asthma Immunol 85:253–265, 2000.
14. Moscicki RA, Sockin SM, Corsello BF, et al: Anaphylaxis during induction of general anesthesia: Subsequent evaluation and management. J Allergy Clin Immunol 86:325–332, 1990.
15. Nicklas RA, et al: Editors' diagnosis and management of anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 101(6 Part 2), 1998.
16. Park JW, Ko SH, Kim CW: Seminal plasma anaphylaxis: Successful pregnancy after intravaginal desensitization and immunodetection of allergens. Allergy 54:990–993, 1999.
17. Patterson R, Clayton DE, et al: Fatal and near fatal idiopathic anaphylaxis. Allergy Proc 16(3):103–108, 1995.
18. Ring J, Behrendt H: Anaphylaxis and anaphylactoid reactions: Classification and pathophysiology. Clin Rev Allergy Immunol 17:469–496, 1999.
19. Sampson HA: Anaphylaxis and emergency treatment. Pediatrics 111:1601–1608, 2003.
20. Sampson HA: Fatal food-induced anaphylaxis. Allergy 53 (Suppl 46):125–130, 1998.
21. Schwartz LB: Tryptase: A clinical indicator of mast cell-dependent events. Allergy Proc 15(3):119–123, 1994.
22. Sheffer AL, Austen KF: Exercise-induced anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 66:106–111, 1980.
23. Simons FER, Roberts JR, GU X, Simons KJ: Epinephrine absorption in children with history of anaphylaxis. J Alergy Clin Immunol 101:33–38, 1998.
24. Simons FER, Gu X, Simons KJ: Epinephrine absorption in adults: Intramuscular versus subcutaneous injection. J Allergy Clin Immunol 108:871–873, 2001.
25. Simpson JK, Metcalfe DD: Mastocytosis and disorders of mast cell proliferation. Clin Rev Allergy Immunol 22:175–188, 2002.
26. Slater JE, Kaliner M: Effects of sex hormones on the histamine release in the recurrent idiopathic anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 80:285–290, 1987.
27. Stark BJ, Sullivan TJ: Biphasic and protracted anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 78:76, 1986.
28. Stevenson DD: Diagnosis, prevention, and treatment of adverse reactions to aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drugs. J Allergy Clin Immunol 74:617–622, 1984.
29. Wasserman SL: The heart in anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 77:663–666, 1986.
30. Yocum MW, Butterfield JH, Klien JS, et al: Epidemiology of anaphylaxis in Olmsted County: A population-based study. J Allergy Clin Immunol 104:452–456, 1999.

ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS

Gurtej S. Cheema, M.D.

CAPÍTULO 12

1. Defina el concepto de autoinmunidad.

El sistema inmunitario humano está compuesto por diferentes tipos de células y moléculas con funciones específicas para defender el organismo contra la infección. Sólo las células que tienen capacidad para distinguir los antígenos propios de los ajenos pueden entrar en la circulación periférica. El proceso por el que las células autorreactivas son eliminadas o neutralizadas se conoce como tolerancia. Cualquier alteración en este proceso puede dar lugar a que el sistema inmunitario, por error, genere una respuesta contra su propio organismo. Estas respuestas aberrantes del sistema inmunitario se conocen con el nombre de autoinmunidad.

Marrack P, Kappler J, Kotzin BL: Autoimmune disease: Why and where it occurs. Nature Med 7:899-905, 2001.

2. ¿Toda autorreactividad es patológica?

No. De hecho, un nivel bajo de autoinmunidad se considera en realidad crucial para la función inmunitaria normal. La autoinmunidad puede demostrarse por la presencia de autoanticuerpos o de linfocitos T reactivos contra antígenos del huésped.

3. Enumere los componentes más importantes del sistema inmunitario.

La parte más visible y obvia del sistema inmunitario es la piel. Ésta, junto con el tejido mucoso, contiene unas células más especializadas conocidas como células dendríticas, que actúan como células presentadoras de antígenos. El sistema inmunitario está formado por el timo (en los niños), el bazo, los linfáticos, los factores del complemento y los leucocitos (tanto linfocitos T como B).

4. Enumere los diferentes tipos de linfocitos T.

Los linfocitos T son los encargados de proporcionar la inmunidad celular específica. Hay diferentes subpoblaciones fenotípicas de linfocitos T con diferentes grupos de funciones. Éstas comprenden:

1. CD4-positivos.
   - T colaboradores 1 (Th1).
   - T colaboradores 2 (Th2).
2. CD8-positivos o linfocitos T citotóxicos.
3. Linfocitos citolíticos (linfocitos *Natural Killer*, NK).

5. Describa las funciones de los linfocitos Th1.

Tras la estimulación con un antígeno específico en la superficie de las células presentadoras de antígeno (CPA) junto con los componentes del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (CMH II), los linfocitos Th1 adquieren y ejercen su función específica de linfocitos T colaboradores. Éstos colaboran con los linfocitos B en la producción de anticuerpos, la acti-

vación de los macrófagos y la producción de las citocinas proinflamatorias interleucinas (IL)-2 e interferón (IFN)-gamma.

6. ¿Cuál es la función de los linfocitos Th2?

Tras la estimulación, los linfocitos Th2 producen citocinas antiinflamatorias, como las IL-4, IL-5 e IL-10, y participan en las funciones antiinflamatoria y supresora de los linfocitos T.

7. ¿Cuál es la función de los linfocitos T CD8 positivos?

Las células con antígeno de membrana CD8 positivo también adquieren su especificidad tras el contacto con las CPA, pero en asociación con los componentes del CMH de clase I. Ejercen, predominantemente, funciones de linfocitos T citotóxicos (CTL), matando específicamente las células extrañas.

8. ¿Cómo funcionan las células NK?

Las células NK también matan a las células extrañas, pero su acción es bastante inespecífica.

9. Resuma el proceso de activación de los linfocitos T.

Los linfocitos T se activan por una serie de eventos muy complejos que se inician como resultado del entrecruzamiento del receptor antigénico de la superficie celular. Tras una cadena de interacciones, cierto número de vías bioquímicas se activan, dando lugar a la diferenciación y la proliferación celular. Diferentes linfocitos T junto con las células NK, los linfocitos B, los macrófagos y las células dendríticas, son responsables de proporcionar la vigilancia inmunológica y el mantenimiento de la homeostasis inmunológica en el cuerpo humano.

10. Comente la función de los linfocitos B en el sistema inmunológico.

Los linfocitos B son los responsables de proporcionar la inmunidad *humoral*, así llamada porque los linfocitos B generan proteínas solubles, las inmunoglobulinas, que están en los *humores* (en la sangre). Todos los linfocitos B tienen uno u otro tipo de inmunoglobulina en su superficie. Cada molécula de inmunoglobulina tiene la capacidad de reconocer un epítopo específico. Las inmunoglobulinas circulantes también se denominan anticuerpos.

11. ¿Qué es un epítopo?

Un epítopo es una unidad de configuración tridimensional compuesta por diferentes aminoácidos en la superficie del antígeno que le da una identidad específica.

Dighiero G, Rose NR: Critical self-epitopes are key to the understanding of self-tolerance and autoimmunity. Immunol Today 20:423-428, 1999.

12. Explique el proceso de la selección clonal.

Los linfocitos B son capaces de detectar el antígeno adecuado con la ayuda de su inmunoglobulina de superficie y, finalmente, se activan. Entonces proliferan y dan lugar a una gran población de células que secretan la inmunoglobulina contra el antígeno específico. El clon de linfocitos B activados se diferencia en células plasmáticas y en células de memoria.

13. ¿Qué diferencia hay entre las células plasmáticas y las células de memoria?

Las **células plasmáticas** son linfocitos B que producen un anticuerpo específico que entonces es capaz de unirse al antígeno estimulador. Éstas pueden generar más de 2.000 moléculas de anticuerpos en un segundo. Sin embargo, su vida está limitada a 5-7 días.

Las **células de memoria** son linfocitos B que son mantenidos en la circulación durante décadas. Son las responsables de la respuesta secundaria rápida ante el estímulo antigénico específico que estos linfocitos B reconocen.

14. Describa el proceso de la tolerancia central de los linfocitos B a los antígenos propios.

Los linfocitos B inmaduros son el primer tipo celular en la línea de desarrollo que expresan los receptores de los linfocitos B específicos para el antígeno (RLB). La selección contra los linfocitos B autorreactivos empieza en esta fase del desarrollo y tiene lugar en la médula ósea. Un RLB funcional une moléculas extracelulares e inicia unas señales citoplasmáticas específicas para el antígeno. Si el linfocito B no se une con el antígeno, las señales del RLB permanecen en un nivel basal, y la célula entra en un estado de transición para pasar a la circulación periférica. Si los linfocitos B inmaduros encuentran un antígeno extracelular capaz de entrecruzar su RLB, aumentan las señales mediadas por el RLB y el desarrollo queda detenido.

15. ¿Cuáles son las consecuencias de que el desarrollo de los linfocitos B quede detenido?

Que el desarrollo de los linfocitos B quede detenido indica que el linfocito B ha respondido a un autoantígeno y que cualquier desarrollo posterior de la célula será interrumpido. Además, el linfocito B inicia el proceso de producción de RLB con nuevos lugares específicos de unión al antígeno. Si no puede alterar su RLB de forma efectiva, el linfocito B inmaduro se destruye por apoptosis para prevenir el desarrollo de un linfocito B maduro autorreactivo. Algunos clones de linfocitos B autorreactivos se escapan de esta destrucción y entran en la circulación periférica en un estado de anergia. Estas células no responden a la estimulación antigénica pero podrían ser activadas con ligandos derivados de patógenos que simulan el autoantígeno.

Marrack P, Kappler J, Kotzin BL: Autoimmune disease: Why and where it occurs. Nature Med 7:899-905, 2001.

16. Describa el proceso de inducción de la tolerancia periférica de los linfocitos B.

Los linfocitos B, como los linfocitos T, continúan bajo una vigilancia periférica para eliminar las células autorreactivas, y así mantener la tolerancia. Tras dejar la médula ósea, los linfocitos B relativamente inmaduros migran a la zona de los linfocitos T, en la periferia del bazo. La mayor parte de la selección negativa de los linfocitos B tiene lugar en la zona esplénica. Estas células se eliminan por un proceso que: 1) induce anergia; 2) previene la migración de estas células a los folículos de linfocitos B, y 3) acelera la apoptosis. La vida de los linfocitos B autorreactivos en el bazo es sólo de 1-3 días. Sin embargo, algunos de los linfocitos B anérgicos autorreactivos todavía pueden unirse a antígenos de alta avidez, contribuyendo de ese modo a la respuesta inmunológica contra antígenos extraños. Entonces, estas células pueden ser reclutadas en el repertorio inmunológico.

Mackay IR: Tolerance and autoimmunity. BMJ 321:93-96, 2000.

17. ¿Qué condiciones se necesitan para la activación de los linfocitos B vírgenes por los antígenos dependientes del linfocito T?

La mayoría de los antígenos proteicos requieren la presencia de los linfocitos T para ser reconocidos por el sistema inmunológico. Los linfocitos B necesitan interactuar con los linfocitos T CD4-positivos para que los linfocitos B vírgenes proliferen, se diferencien y mantengan una respuesta de anticuerpos contra los antígenos dependientes de linfocitos T.

18. Describa los dos pasos en la activación de los linfocitos B.

El **primer paso** es la unión de la molécula de inmunoglobulina de la superficie del linfocito B, que funciona como el receptor de linfocito B (RLB), con el epítopo del antígeno dependiente del linfocito T.

El **segundo paso** implica la unión del factor C3b del complemento al receptor del complemento de la superficie del linfocito B. Estos eventos activan los linfocitos B vírgenes, que dan lugar al aumento de la expresión de las moléculas del CMH II coestimuladoras, como son la B7 y la CD40, y los receptores para las citocinas derivadas de los linfocitos T en su superficie celular.

19. ¿Qué pasa después de que el linfocito B haya captado el antígeno?

Después de ser captado por los linfocitos B, el antígeno es degradado en péptidos por los lisosomas. Igual que en el caso de los macrófagos y de las células dendríticas, estos péptidos se expresan entonces junto con las moléculas del CMH II en la superficie de los linfocitos B. Estos linfocitos B pueden interactuar con las diferentes subclases de linfocitos T, especialmente con los linfocitos Th2. Esta interacción se da por la unión de moléculas coestimuladoras, como son CD28 y CD40L, en los linfocitos Th2 con las moléculas B7 y CD40 en los linfocitos B, respectivamente. Esta interacción estimula al linfocito Th2 a secretar citocinas (p. ej., IL-2, IL-4, IL-5, IL-6).

Marrack P, Kappler J, Kotzin BL: Autoimmune disease: Why and where it occurs. Nature Med 7:899-905, 2001.

20. Enumere las funciones de las citocinas.

Las citocinas actúan simultáneamente para realizar las siguientes funciones:

- Colaborar en la proliferación de los linfocitos B.
- Estimular los linfocitos B para producir anticuerpos.
- Promover la diferenciación de los linfocitos B en células plasmáticas.
- Ayudar a las células productoras de anticuerpos a cambiar la clase de anticuerpos que está siendo producida.

21. Comente la estimulación de los linfocitos B independiente de linfocitos T.

Las moléculas lipídicas y los carbohidratos activan los linfocitos B en un proceso que es independiente de los linfocitos T. Buenos ejemplos de estos antígenos son los lipopolisacáridos bacterianos de la pared celular de las bacterias gramnegativas. Estos polisacáridos capsulares destacan por sus subunidades múltiples y repetitivas.

22. ¿Cuáles son los dos tipos de antígenos independientes de los linfocitos T?

Los antígenos **tipo 1** se derivan de las membranas externas de la pared celular de las bacterias gramnegativas y de los ácidos nucleicos bacterianos, y estimulan a los linfocitos B por la vía de los receptores de tipo *toll* específicos en lugar de por los receptores de los linfocitos B.

Los antígenos **tipo 2**, como los polisacáridos capsulares, tienen múltiples subunidades repetitivas y estimulan los linfocitos B por el entrecruzamiento con varios receptores de los linfocitos B juntos.

23. Describa el proceso de la inducción de la tolerancia central en los linfocitos T.

La tolerancia central de los linfocitos T es la eliminación de los linfocitos T autorreactivos en el timo. Los linfocitos T inmaduros migran desde la médula ósea hasta el timo, donde completan el ensamblado del receptor del linfocito T específico de antígeno (T Cell Receptor, TCR). Los linfocitos T en desarrollo entran en contacto con los péptidos derivados de las proteínas endógenas (autoantígenos) unidos a las moléculas del CMH de la superficie de las células epiteliales tímicas y de las células dendríticas derivadas de la médula ósea. Como este proceso ocurre en el timo, se conoce como la tolerancia central. Por lo tanto, esto requiere la presencia de los autoantígenos en el timo.

Mackay IR: Tolerance and autoimmunity. BMJ 321:93-96, 2000.

24. ¿Cuáles son los tres posibles resultados de las interacciones antedichas?

1. Que ocurra una apoptosis espontánea si no se produce la unión péptido-CMH-TCR o si esta unión es demasiado débil.
2. Puede ocurrir una selección negativa (p. ej., un proceso que dé lugar a la eliminación activa de los linfocitos T con una unión de alta afinidad entre el péptido-CMH-TCR, que termina en la muerte celular). Este proceso retira clones de linfocitos T que reaccionan con demasiada fuerza contra las moléculas propias y suponen cierto riesgo de autoinmunidad.
3. Los linfocitos T de memoria, que tienen receptores con una afinidad intermedia por los complejos péptido-CMH-TCR, continúan su desarrollo evolucionando a poblaciones de linfocitos T más especializados.

25. ¿Por qué se necesita también una tolerancia periférica de los linfocitos T?

Como no todos los autoantígenos están en el timo, también se necesita un mecanismo periférico que intervenga en la tolerancia de los linfocitos T. La función de los linfocitos T se continúa regulando incluso después de que abandonen el timo. Este proceso es importante para evitar que se interrumpa la tolerancia si estas células encuentran cualquier antígeno propio con el que no hubieran tenido contacto en el timo (fig. 12-1).

Formación de los linfocitos T en la médula ósea y en el timo
↓
Tolerancia central
(eliminación de linfocitos contra lo propio por selección negativa)
↓
La fuga de linfocitos contra lo propio a la periferia se controla por
↓
Tolerancia periférica
↓
Si falla la tolerancia debido a una alteración ambiental o a una alteración genética
↓
Enfermedad autoinmunitaria

Figura 12-1. Mecanismos de la tolerancia central y periférica.

26. Enumere los tres mecanismos por los que la tolerancia periférica de los linfocitos T previene el desarrollo de la autoinmunidad.

La ignorancia, la eliminación y la regulación.

27. Explique el mecanismo de la ignorancia.

Normalmente, los linfocitos T autorreactivos potenciales simplemente ignoran sus antígenos, manteniendo su propia tolerancia. Este proceso puede ser mediado por varios mecanismos, como son una carga antigénica insuficiente, la separación anatómica de los linfocitos T del antígeno (p. ej., la barrera hematoencefálica), y la ausencia de las moléculas coestimuladoras.

28. Explique el mecanismo de la eliminación.

La eliminación periférica de los linfocitos T autorreactivos puede ser el resultado de la insuficiencia de factores de crecimiento o de la activación de la molécula Fas por su ligando.

La estimulación de los linfocitos T en ausencia de las moléculas coestimuladoras también puede dar lugar a la muerte celular.

29. Explique el mecanismo de la regulación.

Los linfocitos T anérgicos son linfocitos T que no producen IL-2 al entrar en contacto con su antígeno. Por tanto, no pueden activarse adecuadamente. Estas células, en vez de IL-2, producen IL-10, que es un potente supresor de la activación de los linfocitos T. La molécula proteína 4 asociada a los linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) en la superficie de los linfocitos T se une a las moléculas CD80 y CD86 de los linfocitos B con una mayor afinidad que al CD28 y da lugar a la inhibición de los linfocitos T. Otros linfocitos T, como el subtipo CD4+, pueden suprimir a los linfocitos T activados. Este proceso puede tener una función protectora en la prevención del desarrollo de autoinmunidad.

Mackay IR: Tolerance and autoimmunity. BMJ 321:93-96, 2000.

30. Defina la enfermedad autoinmunitaria.

Se denomina enfermedad autoinmunitaria a aquella enfermedad causada por la ruptura de la tolerancia propia y, en consecuencia, se produce una respuesta inmunológica contra antígenos propios o autólogos, dando lugar a la lesión tisular. Hay muchas teorías para explicar el desarrollo de la enfermedad autoinmunitaria, y probablemente existan muchos mecanismos subyacentes en este proceso. Las enfermedades autoinmunitarias pueden estar causadas por la secreción anormal de anticuerpos por los linfocitos B activados que se unen a antígenos de células concretas, o por complejos antígeno-anticuerpo que se forman en la circulación y que después se depositan en las paredes de los vasos sanguíneos. Ocasionalmente, los linfocitos T pueden causar el daño tisular matando directamente las células diana o por una reacción de hipersensibilidad retardada.

Marrack P, Kappler J, Kotzin BL: Autoimmune disease: Why and where it occurs. Nature Med 7:899-905, 2001.

31. ¿Cuál es la prevalencia de las enfermedades autoinmunitarias?

Las enfermedades autoinmunitarias afectan, aproximadamente, al 3-5% de la población.

32. Enumere los factores que predisponen al desarrollo de la autoinmunidad.

- Factores genéticos.
- Edad de la persona.
- Factores ambientales, como son los agentes infecciosos.

33. ¿Cómo se clasifican las enfermedades autoinmunitarias?

Las enfermedades autoinmunitarias se clasifican normalmente basándose en el órgano o en el tejido implicado (tabla 12-1). Estas enfermedades pueden ser de dos tipos, específicas de un órgano, en las que la respuesta inmunológica se dirige contra uno o varios antígenos asociados al órgano diana que va a ser lesionado, o no específicas de un órgano, en las que el anticuerpo se dirige contra un antígeno que no está asociado al órgano diana. El antígeno implicado en la mayoría de las enfermedades autoinmunitarias es evidente por el nombre de la enfermedad. Esta clasificación, aunque clínicamente útil, no se corresponde necesariamente con la clasificación etiológica.

Una clasificación más útil es aquella que separa las enfermedades asociadas con una alteración general en la selección, en la regulación o en la muerte de los linfocitos T o B, y de las enfermedades en las que la causa de la autoinmunidad es una respuesta aberrante a un antígeno determinado, propio o ajeno (tabla 12-2).

TABLA 12-1.• CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS SEGÚN EN EL ÓRGANO IMPLICADO

Órgano implicado	Enfermedades autoinmunitarias
Sistema nervioso	Esclerosis múltiple, miastenia gravis, neuropatías autoinmunitarias, como síndrome de Guillain-Barré, uveítis autoinmunitaria
Sangre	Anemia hemolítica autoinmunitaria, anemia perniciosa, trombocitopenia autoinmunitaria
Piel	Psoriasis, dermatitis herpetiforme, pénfigo vulgar, vitíligo
Aparato digestivo	Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmunitaria
Sistema endocrino	Diabetes mellitus tipo 1 o mediada inmunológicamente, enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, orquitis y ooforitis autoinmunitarias, enfermedad autoinmunitaria de la glándula adrenal

34. Enumere las enfermedades autoinmunitarias sistémicas más frecuentes.

- Artritis reumatoide.
- Lupus eritematoso sistémico.
- Esclerosis sistémica.
- Polimiositis.
- Dermatomiositis.
- Síndrome de Sjögren.
- Espondiloartropatías (p. ej., espondilitis anquilosante, síndrome de Reiter, artritis psoriásica).
- Vasculitis (p. ej., poliarteritis nudosa, granulomatosis de Wegener, poliangitis microscópica, arteritis de células gigantes).
- Diabetes resistente a la insulina.
- Alergia atópica.
- Síndrome antifosfolipídico.

35. ¿Qué son las citocinas?

Las citocinas son una familia única de factores de crecimiento que, secretadas, principalmente, por los leucocitos, estimulan la respuesta inmunológica celular y humoral y también activan las células fagocíticas. Las citocinas secretadas por los linfocitos se llaman **linfocinas**, mientras que las secretadas por los monocitos o por los macrófagos se llaman **monocinas**. Muchas de las linfocinas son también conocidas como interleucinas (IL), puesto que no son secretadas sólo por los leucocitos, sino también por otras células y pueden influir en la respuesta celular de los leucocitos. En concreto, las interleucinas son factores de crecimiento para las células de origen hematopoyético.

36. Describa brevemente la función normal de las citocinas.

Las citocinas son moléculas reguladoras que intervienen en los procesos biológicos normales, incluyendo el crecimiento y la diferenciación de las células hematopoyéticas, linfoides y mesenquimales. Las citocinas también desempeñan una función importante en la organización de los mecanismos de defensa del huésped. Las diversas citocinas forman un entramado y funcionan de manera sinérgica y autorregulada.

TABLA 12-2. • EJEMPLOS DE ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS ESPECÍFICAS DE UN ÓRGANO Y SISTÉMICAS CON AUTOANTÍGENOS DIANA CONOCIDOS

Enfermedad	Órgano	Ejemplos de autoantígenos conocidos	Mecanismo de lesión	Prevalencia (%)
Enfermedades autoinmunitarias específicas de un órgano				
Tiroiditis (autoinmunitaria)	Tiroides	Tiroglobulina y peroxidasa tiroidea	Linfocitos T/anticuerpo	1,0-2,0
Anemia perniciosa	Estómago	Hidrógeno/potasio, factor intrínseco	Linfocitos T/anticuerpo	1-2% en > 6 años
Enfermedad celíaca	Intestino delgado	Transglutaminasa	Linfocitos T/anticuerpo	0,2-1,1
Enfermedad de Graves	Tiroides	Receptor hormonal estimulador del tiroides	Anticuerpo	0,2-1,1
Vitíligo	Melanocitos	Tirosinasa, proteína-2 relacionada con la tirosinasa	Linfocitos T/anticuerpo	0,4
Diabetes tipo 1	Células β del páncreas	Insulina, descarboxilasa del ácido glutámico	Anticuerpo	0,2-0,4
Esclerosis múltiple	Cerebro/médula espinal	Proteína básica de la mielina, proteína proteolipídica	Linfocitos T	0,01-0,15
Pénfigo	Piel	Desmogleínas (p. ej., desmogleína 1)	Linfocitos T	< 0,01 > 3,0
Hepatitis (autoinmunitaria)	Hígado	Antígenos hepatocitarios (citocromo P450)	Linfocitos T/anticuerpo	< 0,01
Miastenia gravis	Músculo	Receptor de la acetilcolina	Anticuerpo	< 0,01
Cirrosis biliar primaria	Conductos biliares hepáticos	Complejos 2-oxoácido deshidrogenasa	Linfocitos T/anticuerpo	< 0,01
Enfermedades autoinmunitarias sistémicas				
Artritis reumatoide	Articulaciones, pulmones, corazón, otros	IgG, filagrina, fibrina, otros	¿Linfocitos T en las articulaciones?/anticuerpo	0,8
Lupus eritematoso sistémico	Piel, articulaciones, riñones, cerebro, pulmones, corazón, otros	Antígenos nucleares (ADN, histonas, ribonucleoproteínas, otros)		
Polimiositis/dermatomiositis	Músculos esqueléticos, pulmones, corazón, articulaciones, otros	Antígenos musculares, aminoacil-ARNt sintetasa, otros antígenos nucleares	Anticuerpo Linfocitos T/anticuerpo	0,1 < 0,01

37. Describa la función de las citocinas en la patogenia de las enfermedades autoinmunitarias.

Existen varios mecanismos de control para evitar los efectos patogénicos de las citocinas. Entre éstos están la duración transitoria de las citocinas y de sus receptores y la producción de citocinas antagonistas e inhibidoras. La alteración de estos mecanismos da lugar a la acción no regulada o a la producción inapropiada de ciertas citocinas, lo que tiene consecuencias fisiopatológicas (tabla 12-3). Las citocinas tienen la capacidad de transformar varios factores etiológicos en factores patogénicos y mantener la fase crónica de la inflamación y la destrucción tisular. La IL-1 y el TNF han sido el centro de atención como citocinas que pueden dar lugar a la degradación tisular. Estas dos citocinas inducen la expresión de ciertas proteasas y pueden inhibir la formación de la matriz extracelular o ayudar a que se acumule matriz extracelular en exceso.

TABLA 12-3. • DEFECTOS EN LA PRODUCCIÓN DE CITOCINAS O EN LA SEÑALIZACIÓN QUE PUEDEN DAR LUGAR A AUTOINMUNIDAD

Citocina o proteína	Defecto	Resultado
Factor de necrosis tumoral α	Expresión excesiva	Enfermedad inflamatoria intestinal, artritis, vasculitis
Factor de necrosis tumoral α	Expresión insuficiente	Lupus eritematoso sistémico
Antagonista del receptor de la interleucina-1	Expresión insuficiente	Artritis
Interleucina-2	Expresión excesiva	Enfermedad inflamatoria intestinal
Interleucina-7	Expresión excesiva	Enfermedad inflamatoria intestinal
Interleucina-10	Expresión excesiva	Enfermedad inflamatoria intestinal
Receptor de interleucina-2	Expresión excesiva	Enfermedad inflamatoria intestinal
Receptor de interleucina-10	Expresión excesiva	Enfermedad inflamatoria intestinal
Interleucina-3	Expresión excesiva	Síndrome de desmielinización
Interferón-γ	Expresión excesiva en la piel	Lupus eritematoso sistémico
Factor β transformador del crecimiento	Expresión insuficiente	Síndrome de desgaste sistémico y enfermedad inflamatoria intestinal
Receptor del factor β transformador del crecimiento en los linfocitos T	Expresión insuficiente	Lupus eritematoso sistémico

38. Facilite una visión general de los factores que contribuyen a la aparición de las enfermedades autoinmunitarias.

Entre los diversos desencadenantes de las enfermedades autoinmunitarias se incluyen los factores inmunológicos, genéticos, víricos, inducidos por drogas y hormonales, que actúan individualmente o en combinación. Como influyen tantos factores diferentes en las enfermedades autoinmunitarias específicas, parece improbable que llegue a descubrirse una panacea universal para la autoinmunidad patológica. Lo mejor es agrupar estos factores en dos categorías, los factores genéticos y los ambientales.

39. ¿Qué importancia tienen los factores genéticos en las enfermedades autoinmunitarias?

Los factores genéticos son los que influyen de forma más significativa en la predisposición individual a las enfermedades autoinmunitarias. Esto es corroborado por el incremento significativo que se da en la prevalencia de las enfermedades autoinmunitarias entre los familiares de los pacientes con dichas enfermedades comparada con la prevalencia en la población general. La mayor concordancia de la enfermedad entre gemelos monocigóticos comparada con la concordancia entre gemelos dicigóticos también sugiere una gran influencia de los factores genéticos en la susceptibilidad a la enfermedad.

40. Dé ejemplos de los productos importantes de los genes del CMH implicados en la presentación de antígenos.

Los productos más importantes de los genes del CMH implicados en la presentación de antígenos son las moléculas de clase I (HLA-A, HLA-B y HLA-C) y las moléculas de clase II (HLA-DR, HLA-DQ y HLA-DP). Estos marcadores de superficie son muy polimórficos, con más de 275 variantes alélicas secuenciadas actualmente a nivel del ADN. Las moléculas de clase I y II consisten en una cadena ligera y una cadena pesada que se combinan para formar un lugar de unión al péptido; el péptido que se una, será entonces presentado a los receptores de los linfocitos T. Las diferencias en la secuencia de aminoácidos en la molécula HLA pueden dar lugar a variaciones en la forma de los sitios de unión. Esta variación puede dar lugar a diferencias en la afinidad de unión. De modo que, las variaciones genéticas en la estructura molecular del HLA generan efectos importantes en la presentación de los antígenos. Estos factores, probablemente, tengan cierta importancia en la asociación entre el fenotipo HLA y determinadas enfermedades autoinmunitarias.

41. ¿Qué otros factores genéticos pueden estar implicados en la vulnerabilidad ante la enfermedad autoinmunitaria?

Los defectos en la estructura y en la expresión de las citocinas y en sus receptores, los polimorfismos de los genes transportadores, y las alteraciones en los genes de la apoptosis y en sus productos polipeptídicos también contribuyen al aumento en la vulnerabilidad ante la enfermedad autoinmunitaria.

42. Comente la importancia de la infección como un factor ambiental implicado en el desarrollo de la enfermedad autoinmunitaria.

Entre los principales factores de riesgo ambientales, la infección parece ser el más importante. Puede iniciar una enfermedad autoinmunitaria al alterar la tolerancia periférica a través de mecanismos que incluyen la exposición de lo propio al sistema inmunitario mediante la ruptura de las barreras celulares o vasculares; por muerte celular por necrosis en vez de por apoptosis; por la activación «involuntaria» de macrófagos y linfocitos T, que pueden entonces producir señales coestimuladoras; y por los efectos superantigénicos de los productos bacterianos. La infección parece desencadenar la autoinmunidad en las personas con cierta predisposición genética.

43. ¿Qué es el mimetismo molecular?

El mimetismo molecular se ha propuesto como un mecanismo alternativo; consiste en que un antígeno de un microorganismo o de un constituyente alimentario que se parece lo suficiente a una molécula propia puede inducir una respuesta autoinmunitaria por reactividad cruzada. A pesar de que hay bastante evidencia experimental, esta hipótesis aún no ha sido confirmada como productora de la enfermedad autoinmunitaria en los humanos.

44. Comente otros factores ambientales que influyan en el desarrollo de la enfermedad autoinmunitaria.

Otros desencadenantes ambientales de la autoinmunidad pueden actuar de forma similar a las infecciones: 1) causando daño tisular, como es la exposición solar en el lupus eritematoso, o 2) alterando lo suficiente las moléculas del huésped hasta que llegan a ser inmunogénicas, como en los síndromes autoinmunitarios inducidos por agentes químicos o fármacos. La procainamida induce la formación de anticuerpos antinucleares y también, a veces, puede causar el síndrome de tipo lupus sistémico. De nuevo, también se requiere una base genética favorable en estas circunstancias.

45. Explique el papel que desempeña el ambiente interno en el desarrollo de la enfermedad autoinmunitaria.

La autoinmunidad puede surgir enteramente de dentro. Una molécula propia intracelular puede llegar de alguna manera a expresarse de forma aberrante en la superficie celular. Ejemplos frecuentes de esto son las asociaciones paraneoplásicas autoinmunitarias y las alteraciones hormonales.

46. ¿Qué son las asociaciones paraneoplásicas autoinmunitarias?

El ambiente interno es importante para las manifestaciones paraneoplásicas autoinmunitarias asociadas al cáncer de ovario, pulmón y mama, en las que un antígeno relacionado con el tumor provoca respuestas autoinmunitarias que dañan estructuras como las neuronas cerebelares, motoras o sensitivas; las terminaciones nerviosas, como en el síndrome miasténico de Eaton-Lambert; o las células retinianas. Estos síndromes reflejan una alteración en la defensa inmunológica contra el cáncer, puesto que estas manifestaciones paraneoplásicas generalmente preceden a la expresión del cáncer e incluso limitan su diseminación.

47. ¿Cómo pueden influir las hormonas en la autoinmunidad?

Las hormonas han sido implicadas en la predisposición femenina a la autoinmunidad. Los estrógenos exacerban el lupus eritematoso sistémico en modelos murinos alterando el repertorio de linfocitos B en ausencia de inflamación. La enfermedad tiroidea autoinmunitaria y la diabetes tipo 1 a veces debutan en el posparto. Los efectos del estrés psicológico, que puede actuar por vías neuroendocrinas, no están bien definidos.

48. Describa los mecanismos de la lesión tisular inmunológica en varias enfermedades autoinmunitarias.

La respuesta inmunológica es causa de enfermedades cuando se dirige contra los antígenos propios. Los diferentes mecanismos por los que aparece el daño tisular son: el depósito de anticuerpos en el tejido, las reacciones de hipersensibilidad retardadas mediadas por los linfocitos T, y la muerte directa de células diana por la acción de los linfocitos T.

49. ¿Cómo son las enfermedades autoinmunitarias mediadas por la producción de anticuerpos?

1. Por la producción de anticuerpos dirigidos contra antígenos de células o de tejidos concretos.
2. Por el depósito de complejos antígeno-anticuerpo (inmunocomplejos) de la circulación en las paredes vasculares.

Davidson A, Diamond B: Autoimmune diseases. N Engl J Med 345:340-350, 2000.

50. ¿Qué enfermedades aparecen cuando la diana de los anticuerpos son los antígenos celulares o extracelulares?

Las enfermedades que surgen porque ciertos antígenos celulares o extracelulares se convierten en la diana de los anticuerpos generalmente están limitadas a órganos concretos. Nor-

malmente, estos anticuerpos son autoanticuerpos, pero en algunos casos pueden estar dirigidos contra antígenos extraños que pueden tener reactividad cruzada con algún componente del tejido propio. Ejemplos de estas enfermedades son la anemia hemolítica autoinmunitaria, la púrpura trombocitopénica, la enfermedad de Graves, la miastenia gravis, la fiebre reumática aguda, el síndrome de Goodpasture y la anemia perniciosa.

PUNTOS CLAVE: ENFERMEDAD AUTOINMUNITARIA 

1. Los linfocitos T son los encargados de la inmunidad mediada por células.
2. La inducción de la tolerancia periférica de los linfocitos B es esencial en el mantenimiento de la vigilancia inmunológica contra los antígenos extraños pero no contra los antígenos propios.
3. La tolerancia central de los linfocitos T supone la eliminación de los linfocitos T autorreactivos en el timo.
4. Las enfermedades autoinmunitarias afectan, aproximadamente, al 3-5% de la población.
5. La muerte directa causada por los linfocitos T citotóxicos ocurre, principalmente, en las células infectadas por virus. Ejemplos de esto son la hepatitis B y la miocarditis inducida por el coxsackie B.

51. Enumere los tres mecanismos por los que los anticuerpos pueden causar enfermedad.

- Opsonización y fagocitosis.
- Interacción entre el complemento y el receptor Fc.
- Iniciación de respuestas fisiológicas anormales.

52. Explique la opsonización y la fagocitosis.

Los anticuerpos pueden activar el sistema del complemento y así opsonizar las células diana, causando su fagocitosis. La anemia hemolítica autoinmunitaria y la púrpura trombocitopénica son dos ejemplos de enfermedades causadas por este mecanismo.

53. Explique la interacción entre el complemento y el receptor Fc.

Los anticuerpos pueden reclutar neutrófilos y macrófagos en los tejidos diana mediante su unión con los anticuerpos o atrayendo a las proteínas del complemento por el Fc o los receptores del complemento. Esta interacción da lugar a la liberación de subproductos que son quimiotácticos para los leucocitos y también causan daño tisular y enfermedad.

54. ¿Cómo pueden los anticuerpos causar respuestas fisiológicas anormales?

Los anticuerpos pueden competir con las proteínas fisiológicas para unirse a receptores celulares, interfiriendo así con el funcionamiento normal de estos receptores. De este modo, puede aparecer enfermedad sin que exista daño tisular en ese momento. La enfermedad de Graves y la miastenia gravis se producen por este mecanismo.

55. ¿Cómo puede causar enfermedad autoinmunitaria el depósito de complejos antígeno-anticuerpo circulantes en las paredes vasculares?

Los inmunocomplejos están formados por un antígeno, que puede ser propio o extraño, unido a un anticuerpo. Estos complejos se producen en el curso de un proceso inmunológico normal. Causan enfermedad sólo cuando hay alguna alteración en su eliminación o cuando

se producen en cantidades excesivas. Las manifestaciones clínicas de estas enfermedades causadas por inmunocomplejos no dependen de la procedencia del antígeno, sino del tejido diana donde se depositen los inmunocomplejos. Por lo tanto, estas enfermedades tienden a ser sistémicas sin ninguna preferencia en concreto por ningún órgano o tejido.

Davidson A, Diamond B: Autoimmune diseases. N Engl J Med 345:340-350, 2000.

56. ¿Dónde se depositan los inmunocomplejos con más frecuencia?

Donde más se depositan los inmunocomplejos es en los capilares del glomérulo renal y en el tejido sinovial. Dichos depósitos pueden desencadenar una respuesta inflamatoria local, causando la adhesión celular y un aumento de la permeabilidad vascular. En la patogenia de algunas enfermedades (p. ej., el lupus eritematoso sistémico, la poliarteritis nudosa, la glomerulonefritis postestreptocócica) hay depósito de inmunocomplejos en las paredes de los vasos sanguíneos.

57. ¿Qué enfermedades desencadenan los linfocitos T?

La lesión tisular debida a la activación de linfocitos T generalmente es por una reacción de hipersensibilidad retardada o por muerte directa de las células diana.

58. ¿Qué células están implicadas en la reacción de hipersensibilidad retardada?

Las células implicadas en la reacción de hipersensibilidad retardada son los macrófagos, liberan citocinas, enzimas hidrolíticas, óxido nítrico e intermediarios del oxígeno reactivo como son los radicales anión superóxido y las moléculas de peróxido de hidrógeno. Bajo la influencia de varias citocinas y factores de crecimiento, al final la hipersensibilidad retardada crónica produce fibrosis. Clínicamente, la reacción de hipersensibilidad retardada desempeña una función importante en la patogenia de algunas enfermedades, como son la diabetes mellitus dependiente de insulina, la esclerosis múltiple y la artritis reumatoide.

59. ¿Cómo se desarrolla la muerte celular directa?

La muerte directa por los linfocitos T citotóxicos se da en la mayoría de los casos en los que las células están infectadas por un virus. La muerte directa ocurre incluso aunque el propio virus no tenga ningún efecto citopático. La infección por el virus de la hepatitis B en humanos da lugar a la inflamación del hígado como resultado de la respuesta de los linfocitos T citotóxicos. Otro ejemplo en humanos es la miocarditis asociada con la infección por el virus coxsackie B.

60. Enumere las enfermedades autoinmunitarias específicas de un órgano más frecuentes.

1. Las enfermedades derivadas de la respuesta inmunológica frente a un antígeno específico en un órgano son:
   - Tiroiditis de Hashimoto.
   - Anemias autoinmunitarias.
   - Síndrome de Goodpasture.
   - Diabetes mellitus tipo 1 (dependiente de insulina).
2. Las enfermedades causadas por autoanticuerpos que actúan como antagonistas o agonistas de los receptores hormonales son:
   - Enfermedad de Graves.
   - Miastenia gravis.

61. Comente las manifestaciones clínicas de la tiroiditis de Hashimoto.

La tiroiditis de Hashimoto es más frecuente en las mujeres de mediana edad y se caracteriza por la producción de anticuerpos y de linfocitos T reactivos contra antígenos tiroideos. Los

pacientes desarrollan una reacción de hipersensibilidad retardada en el tiroides. Los anticuerpos se producen, principalmente, contra la tiroglobulina y la peroxidasa tiroidea, que están implicadas en la captación del yodo en el tiroides. El resultado final es el hipotiroidismo.

62. ¿Qué es lo que causa las anemias autoinmunitarias?

La anemia perniciosa aparece porque se producen autoanticuerpos contra el factor intrínseco, que es una proteína expresada en el epitelio intestinal que facilita la absorción de la vitamina B_{12}. Esta vitamina es esencial para la hematopoyesis. Otras anemias surgen por una respuesta del anticuerpo contra los antígenos de los eritrocitos de la sangre. Estos antígenos inducen la activación del complemento y, finalmente, su hemólisis, también pueden inducir la opsonización de los eritrocitos sanguíneos.

63. ¿Qué es el síndrome de Goodpasture?

El síndrome de Goodpasture está causado por la producción de autoanticuerpos contra los antígenos de la membrana basal de los glomérulos renales y de los alvéolos pulmonares. Los anticuerpos activan el complemento, causando el daño tisular. Los resultados finales son glomerulonefritis rápidamente progresiva en el riñón, hemorragia intraalveolar y fibrosis septal en los pulmones.

64. Explique el mecanismo autoinmunitario de la diabetes mellitus tipo 1 (dependiente de insulina).

La activación de los linfocitos T citotóxicos (LTC) inicia el ataque a las células beta productoras de insulina en el páncreas porque los linfocitos T citotóxicos toman a los islotes específicos como diana para la lisis. La activación de los LTC desencadena la liberación de citocinas que, en su momento, estimulan la proliferación de los macrófagos activados y de los autoanticuerpos que son atraídos al lugar de la inflamación. Los autoanticuerpos, junto con la lisis mediada por el complemento y por los macrófagos y la actividad de los LTC, son los responsables de la destrucción total del tejido pancreático y causan la patología resultante. La diabetes tipo 1 puede suponer del 5 al 10% de todos los casos de diabetes diagnosticados.

65. Explique el mecanismo autoinmunitario básico de la enfermedad de Graves.

Los pacientes producen autoanticuerpos contra el receptor de la hormona estimulante del tiroides (TSH). Esta hormona, que se produce en la glándula pituitaria, induce la producción de las hormonas tiroideas. La unión de los autoanticuerpos al receptor simula la actividad normal de la TSH, dando lugar a una producción excesiva de hormonas tiroideas.

66. ¿Qué es lo que causa la miastenia gravis? ¿Con qué frecuencia aparece esta enfermedad?

La miastenia gravis se caracteriza por la producción de autoanticuerpos contra los receptores de la acetilcolina de las placas motoras musculares. Los autoanticuerpos impiden la unión normal de la acetilcolina a su receptor e inducen la degradación de los receptores, mediada por el complemento. La miastenia gravis aparece, aproximadamente, en 5 de cada 100.000 habitantes.

67. Comente los síntomas de la miastenia gravis.

Los pacientes experimentan debilidad que fluctúa con la actividad. Puede estar limitada a los músculos faciales, dando lugar a dificultad para la masticación, la deglución, la sonrisa y el habla. Afecta, principalmente, a los músculos oculares causando ptosis. Los casos más gra-

ves pueden afectar a todos los músculos esqueléticos o voluntarios, incluso a aquellos que controlan la respiración, la tos, y los movimientos de los brazos y de las piernas.

68. Enumere las enfermedades sistémicas autoinmunitarias más frecuentes.

- Lupus eritematoso sistémico (LES).
- Esclerosis múltiple (EM).
- Artritis reumatoide.
- Esclerosis sistémica.

69. Resuma las manifestaciones más importantes del lupus eritematoso sistémico.

El LES típicamente aparece en mujeres de 20-40 años de edad. Es más frecuente en las afroamericanas e hispanas que en las caucásicas. Las pacientes tienen autoanticuerpos contra varios antígenos, incluyendo el ADN, las histonas, los glóbulos rojos sanguíneos, las plaquetas, los leucocitos y los factores de la coagulación. Las pacientes pueden desarrollar glomerulonefritis, artritis y vasculitis.

70. Describa la naturaleza y la causa de la esclerosis múltiple.

La EM, generalmente, se caracteriza por episodios de disfunción neurológica seguida de períodos de estabilización o de remisión parcial o completa de los síntomas. La forma más frecuente es un patrón de remisión-recaída. La EM se produce por la aparición de linfocitos T autorreactivos que atacan la mielina del sistema nervioso central.

71. Resuma la epidemiología de la esclerosis múltiple.

En general, su frecuencia en las mujeres es el doble que en los hombres. Afecta dos veces más a los caucásicos que a las demás razas. La EM es cinco veces más prevalente en climas templados, como en el norte de Estados Unidos, que en zonas tropicales. Los hijos de los pacientes con EM tienen un riesgo 10 veces mayor que la población general de desarrollar la enfermedad.

72. ¿Cuál es la causa de la artritis reumatoide?

La mayoría de los pacientes producen un tipo de autoanticuerpos llamados factores reumatoides, que reaccionan contra la región Fc de la IgG. Estos autoanticuerpos IgM se unen a las moléculas de IgG circulantes. Después, los complejos que se forman se depositan en las articulaciones, induciendo una reacción de hipersensibilidad tipo III, que da lugar a una inflamación crónica. El síntoma predominante es la inflamación crónica de las articulaciones.

73. ¿En qué grupo de la población es más frecuente la artritis reumatoide?

La artritis reumatoide es más frecuente en mujeres de 40-60 años de edad.

74. Resuma las manifestaciones más importantes de la esclerosis sistémica.

El síntoma más frecuente es la tirantez cutánea, generalmente en las manos, en los pies y en la cara. Otras manifestaciones son la enfermedad pulmonar intersticial y la hipertensión pulmonar. Se desconoce la causa, pero un estudio reciente sugiere que, en algunos casos, la reacción inmunológica está dirigida contra las células fetales cuando todavía están en la circulación materna.

75. Dé dos pautas básicas para el tratamiento de las enfermedades autoinmunitarias.

El tratamiento de las enfermedades autoinmunitarias se centra tanto en: 1) el tratamiento de las consecuencias de la enfermedad (p. ej., la reposición de insulina en pacientes con diabe-

tes mellitus, la sustitución de la articulación en pacientes con artritis reumatoide), como en 2) la supresión de la respuesta inmunológica aberrante.

76. ¿Cómo se actúa para la supresión de la respuesta inmunitaria aberrante?

La supresión de la respuesta inmunitaria aberrante puede consistir en una inmunosupresión inespecífica, cuyo objetivo principal es conservar la función del órgano, o en una inmunosupresión dirigida contra las moléculas específicas implicadas en la patogenia para minimizar los riesgos asociados con un abordaje menos preciso. Se han realizado avances importantes en cuanto a la identificación de las dianas adecuadas en el tratamiento de las diferentes enfermedades autoinmunitarias.

77. ¿Cuáles son los mayores avances realizados en el tratamiento de la artritis reumatoide?

Ha habido un cambio importante en el tratamiento de la artritis reumatoide desde que se han descubierto los beneficios de instaurar un tratamiento precoz. El metotrexato continúa siendo el agente inmunosupresor de primera línea; sin embargo, ha mejorado mucho el resultado del tratamiento al introducir nuevos tratamientos que actúan sobre citocinas concretas como el TNF-α y sus receptores (p. ej., los receptores de la interleucina 1). La seguridad a largo plazo de estos agentes está por determinar, en particular respecto a las infecciones, el cáncer y otras enfermedades autoinmunitarias.

78. Resuma el tratamiento del lupus eritematoso sistémico.

Puesto que el LES es una enfermedad muy heterogénea, su tratamiento depende de las manifestaciones clínicas. Los pacientes con clínica principalmente cutánea responden bien a agentes antipalúdicos como son la hidrocloroquina y la cloroquina. Al otro lado del espectro, en los pacientes con afectación de los órganos principales (p. ej., el cerebro, los riñones, los pulmones), hay que realizar inmunosupresión con dosis elevadas de glucocorticoides y otros fármacos como la ciclofosfamida, la azatioprina y el micofenolato de mofetilo. También se ha observado que, en algunos casos resistentes al tratamiento convencional, es útil la infusión intravenosa de IgG. El tratamiento que actúa sobre las citocinas y sus receptores está todavía en fase de desarrollo; se están realizando varios ensayos clínicos.

79. ¿Qué avances ha habido en el tratamiento de la esclerosis múltiple?

La disponibilidad del interferón β-1a y del acetato de glatiramero (copolímero I) ha mejorado mucho el curso de la enfermedad en la mayoría de los pacientes. Algunos estudios indican que la utilización precoz del interferón β-1a puede retrasar la aparición de los síntomas clínicos floridos de la EM. El acetato de glatiramero, que es un inhibidor inespecífico de los linfocitos T *in vitro,* puede también actuar redirigiendo la respuesta de tipo 1 a una respuesta de linfocitos T de tipo 2. Antes de la llegada de estos agentes, el tratamiento se basaba en el alivio sintomático con glucocorticoides, en las exacerbaciones agudas.

80. ¿Cómo se trata la diabetes tipo 1?

Las opciones terapéuticas para la diabetes tipo 1 se limitan a la prevención de las complicaciones secundarias a la hiperglucemia. Por lo tanto, la mayoría de los esfuerzos se han centrado en la información al paciente y en el mantenimiento de las concentraciones de insulina uniformes con el uso de bombas y otros mecanismos. No han tenido éxito los estudios dirigidos a la prevención o a retrasar la aparición de la diabetes tipo 1 utilizando insulina oral o subcutánea.

PÁGINAS WEB 

1. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology: www.aaaai.org
2. National Library of Medicine: www.nlm.nih.gov

BIBLIOGRAFÍA

1. Abbas A, Litchman AH (eds): Cellular and Molecular Immunology, 5th ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 2003.
2. Davidson A, Diamond B: Autoimmune diseases. N Engl J Med 345:340–350, 2000.
3. Dighiero G, Rose NR: Critical self-epitopes are key to the understanding of self-tolerance and autoimmunity. Immunol Today 20: 423–428, 1999.
4. Germain RN: Autoimmune diseases. Nat Rev Immunol 2:309, 2002.
5. Hayakawa K, et al: Self-tolerance and autoimmunity. Science 285:113, 2000.
6. Kee BL, Murre C: Autoimmunity. Curr Opin Immunol 13:180, 2001.
7. Liu, Y-J, Banchereau J: Immunologist 4:55, 2000.
8. Mackay IR: Tolerance and autoimmunity. BMJ 321:93–96, 2000.
9. Marrack P, Kappler J, KotzinBL: Autoimmune disease: Why and where it occurs. Nature Med 7:899–905, 2001.

ALERGIA E INTOLERANCIA A ALIMENTOS

Suzanne S. Teuber, M.D.

1. ¿Qué es la alergia a alimentos?

Es una reacción adversa a alimentos mediada por el sistema inmunológico. Puede haber una respuesta mediada por IgE (p. ej., la anafilaxia inducida por cacahuete) o no mediada por IgE, las enfermedades mediadas por células (p. ej., la enfermedad celíaca).

2. ¿Cuáles son los diferentes síndromes de alergia a alimentos?

Véase la tabla 13-1.

TABLA 13-1.•TIPOS DE SÍNDROMES DE ALERGIA A ALIMENTOS
Mediados por IgE
Anafilaxia (reacción sistémica), de leve a grave
Anafilaxia inducida por ejercicio, dependiente de alimento
Síndrome polen-alimentos
Asma inducida por alimentos
Urticaria de contacto
Mezcla de mediados por la IgE/no mediados por la IgE
Dermatitis atópica
No mediados por la IgE
Esofagitis/gastroenteritis eosinofílica alérgica
Enteropatía inducida por proteínas
Enfermedad celíaca
Enterocolitis inducida por proteínas
Proctocolitis inducida por proteínas
Dermatitis herpetiforme
Síndrome de Heiner
Dermatitis de contacto alérgica

3. ¿Cuáles son las causas de otras reacciones adversas a alimentos?

Algunas reacciones pueden ser debidas al efecto tóxico de los microorganismos que contaminan los alimentos o a plantas tóxicas o a componentes fúngicos. Con frecuencia se llaman reacciones de *intolerancia a alimentos* a las reacciones debidas a componentes farmacológicamente activos, a alteraciones metabólicas, a factores psicológicos o a mecanismos desconocidos (tabla 13-2).

TABLA 13-2. • REACCIONES DE INTOLERANCIA A ALIMENTOS
Tóxicas
Enterotoxinas bacterianas
Toxinas fúngicas
Solaninas
Envenenamiento por ciguatera
Saxitoxina
Envenenamiento por peces escombroides
Alteración metabólica/deficiencia enzimática
Deficiencia de lactasa
Fenilcetonuria
Insuficiencia pancreática
Sensibilidad farmacológica
Cafeína
Histamina
Otras aminas vasoactivas
Capsaicina
Alcohol
Metilxantinas
Psicológicas
Anorexia nerviosa
Bulimia
Aversión idiosincrásica al alimento

4. ¿Cuál es la frecuencia de la alergia a alimentos comparada con la intolerancia a alimentos?

- El 5-8% de los niños tiene alergia a alimentos; alrededor del 2,5% de estos niños desarrolla alergia a la leche de vaca.
- Aproximadamente, el 2% de los adultos tiene alergia a alimentos confirmada por provocación oral. Muchos más presentan alergia leve a alimentos, denominada síndrome de alergia oral o síndrome polen-alimentos que, generalmente, consiste en un prurito leve en la boca con un alimento por reactividad cruzada con alérgenos de pólenes, pero algunos de estos casos no se comunican. Algunos estudios sugieren que el 25-50% de los adultos con alergia al polen experimenta alergia leve a frutas o a alimentos de origen vegetal por reactividad cruzada.
- Alrededor del 1% de las familias comunicó alergia al cacahuete o a la nuez de nogal en una encuesta telefónica realizada en Estados Unidos. Datos recientes del Reino Unido sugieren una prevalencia de alergia al cacahuete del 1,5%.
- El 25% de las familias comunica cambios en su dieta debidos a alguna «alergia a alimentos» o alguna intolerancia no confirmada.
- Se calcula que la deficiencia de lactasa afecta al 25% de la población estadounidense y aumenta al 75% en la población mundial.

Grundy J, Matthews S, Bateman B, et al: Rising prevalence of allergy to peanut in children: Data from two sequential cohorts. J Allergy Clin Immunol 110:784-789, 2002.

5. ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas de la alergia a alimentos mediada por IgE?

Puede aparecer un amplio espectro de signos y síntomas clínicos (tabla 13-3). Es frecuente que la reacción empiece de forma inmediata al contacto del alimento con la boca o en los primeros 1-2 minutos en los pacientes con alergia grave. La reacción casi siempre empieza en los primeros 30 minutos; con menor frecuencia, puede aparecer en las 2 horas siguientes.

TABLA 13-3. • MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ALERGIA A ALIMENTOS MEDIADA POR LA IgE

Órgano	Posibles síntomas	Posibles signos
Piel	Prurito generalizado	Enrojecimiento
	Prurito de palmas/plantas	Urticaria
Ocular	Prurito	Inyección conjuntival
	Lagrimeo	Edema periorbitario
	Edema	
Vía respiratoria alta	Prurito nasal, palatino y faríngeo	Rinorrea
	Sensación de edema	Obstrucción nasal
	Dificultad para el lenguaje	Estridor
Vía respiratoria baja	Dificultad respiratoria	Sibilancias
	Sibilancias	Obstrucción en la espirometría
Gastrointestinal	Náuseas	Vómitos
	Retortijones	Hiperperistaltismo
	Diarrea	Diarrea
Aparato genital	Prurito vaginal	
	Prurito escrotal	
	Contracciones uterinas	
Cardiovascular	Mareo leve	Hipotensión
	Dificultad para la deambulación	Arritmia
	Desvanecimiento	Taquicardia
Psiquiátrico	Miedo	
	Sensación de muerte	

6. ¿Cuáles son los alimentos implicados con más frecuencia en la alergia mediada por IgE en niños y en adultos en Estados Unidos?

En los **niños**, los estudios en los que se realizan provocaciones con alimentos a doble ciego y controladas con placebo muestran que las fuentes de alérgenos alimentarios más frecuentes son la leche de vaca, la soja, el huevo, el trigo, el cacahuete, las nueces de nogal y el pescado. En los **adultos**, las principales fuentes de alérgenos alimentarios son los cacahuetes, la nuez de nogal, los crustáceos y el pescado.

7. ¿Qué factores pueden influir en la prevalencia de la alergia a un alimento concreto?

La prevalencia de la alergia a un alimento en particular varía según las condiciones culturales y geográficas. Por ejemplo, en los niños japoneses es importante la alergia al arroz y al alforfón.

En los países escandinavos, es más prevalente la alergia al pescado. En Israel, la alergia al sésamo es la causa más frecuente de anafilaxia asociada con alimentos, en los niños. En España, la causa más frecuente de alergia a alimentos puede ser la alergia a las frutas, sobre todo al melocotón.

8. ¿Los principales alérgenos alimentarios son las grasas, los hidratos de carbono o las proteínas?

Las proteínas. Muchas son glucoproteínas, generalmente termoestables frente al calor.

9. Dé ejemplos concretos de alergia a las proteínas de los alimentos.

- El alérgeno principal de la gamba es una proteína muscular llamada tropomiosina.
- El alérgeno principal de la leche de vaca es la beta-lactoglobulina.
- Los alérgenos principales del pescado son un grupo de proteínas llamadas parvalbúminas, que controlan el flujo del calcio y se encuentran sólo en los peces y anfibios.
- Tanto la yema como la clara de huevo contienen alérgenos, aunque la clara parece ser más alergénica.
- Los alérgenos principales de los cacahuetes, de la soja y de la nuez de nogal son las proteínas de almacenamiento de las semillas, llamadas albúminas, vicilinas y leguminas.

10. ¿Los niños superan la alergia a alimentos mediada por IgE?

Datos recientes sugieren que alrededor del 10% de los niños con alergia al cacahuete llegan a ser tolerantes a los 5-6 años de edad. Sin embargo, si no lo toleran para entonces, la alergia parece hacerse persistente durante toda la vida de adulto. Aproximadamente, el 85% de los niños alérgicos a la leche, a la soja y al huevo tolera el alimento implicado a los 3-5 años de edad. Si la reacción fue una anafilaxia y la concentración de anticuerpos IgE es alta, la tolerancia futura es menos probable. (La mayoría de las reacciones a la leche de vaca son reacciones GI no mediadas por IgE.) En general, si un niño tiene una concentración baja de IgE frente al alimento, hay muchas más posibilidades de que desarrolle tolerancia cuando se haga la provocación posterior que en niños con concentraciones elevadas de IgE. La provocación con dosis crecientes de alimento es bastante útil y permite realizar una dieta normal al cabo de 1-3 años de evitar el alimento. Un niño puede tener todavía una prueba cutánea positiva o una IgE específica en el análisis *in vitro* y aun así tolerar el alimento.

11. ¿Se supera la alergia a alimentos adquirida en la edad adulta o de adolescente?

La alergia a alimentos que se ha adquirido siendo adolescente o adulto no parece superarse.

12. ¿Cuál es el síndrome de alergia a alimentos de mayor riesgo vital?

Las reacciones sistémicas mediadas por la IgE. Una reacción sistémica significa que se desarrolla una reacción alérgica a distancia del lugar de contacto con el alimento. En una persona que presenta prurito orofaríngeo leve al comer melón se dice que tiene un síndrome de alergia oral, que se considera una reacción local al alimento. La persona que presenta una urticaria generalizada tiene una reacción sistémica. Cuando una reacción sistémica es grave, se utiliza con frecuencia el término *anafilaxia*, pero también es correcto utilizar dicho término al hablar de cualquier reacción sistémica. Con frecuencia se utiliza el calificativo de leve, moderada o grave detrás de «reacción sistémica» o de «anafilaxia». No hay definiciones aceptadas universalmente de los diferentes grados de anafilaxia, aunque últimamente se ha propuesto un sistema de graduación.

Ring J, Behrendt H: Anaphylaxis and anaphylactoid reactions: Classification and pathophysiology. Clin Rev Allergy Immunol 17:387-399, 1999.

Sampson HA: Anaphylaxis and emergency treatment. Pediatrics 11:1601-1608, 2003.

13. ¿Cuál es la causa inmediata de muerte en la alergia a alimentos?

En los pocos casos disponibles de series que examinan la mortalidad por alergia a alimentos, con frecuencia se refiere el broncospasmo grave. Los síntomas pueden ser leves inicialmente (habones) y después progresar. Los síntomas graves pueden persistir durante muchas horas antes de la muerte. Sin embargo, cualquiera de las siguientes manifestaciones puede causar la muerte en minutos:

- Edema laríngeo.
- Angioedema oral que obstruye la vía aérea.
- Broncospasmo.
- Hipotensión/colapso cardiovascular.

14. ¿Cuáles son los factores de riesgo de muerte por anafilaxia a alimentos?

- La ausencia de administración de adrenalina precozmente en la reacción. Muchos pacientes no tienen la adrenalina autoinyectable, por falta de prescripción por parte del médico o por fallo del paciente a la hora de llevarla consigo o de mantener la prescripción actualizada. Además, en muchos países no está permitido que los técnicos sanitarios de urgencias administren la adrenalina *in situ.*
- El asma subyacente.
- La alergia al cacahuete, nueces o marisco.
- Los adultos jóvenes o adolescentes (pueden negar síntomas de gravedad).
- Los antecedentes de reacciones graves previas.
- El fallo en la activación del sistema médico de emergencia tras reconocerse la reacción, debido a la infravaloración de su gravedad potencial.
- El fallo en el reconocimiento de la anafilaxia bifásica, que ocurre cuando una reacción sistémica inicialmente parece responder completamente al tratamiento, y reaparece al cabo de 1 o 2 horas.
- Los pacientes tratados con betabloqueantes y quizá con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensiva (ECA) pueden tener anafilaxias más graves.

15. ¿Cuántas personas mueren anualmente en Estados Unidos por anafilaxia inducida por alimentos?

Se cree que en EE.UU. mueren cada año alrededor de 150 personas, debido a reacciones alérgicas mortales por alimentos.

16. ¿Se debería prescribir omalizumab a los pacientes con antecedentes de anafilaxia por alimentos?

No. Los estudios, por el momento, están todavía en la fase de evaluación del omalizumab, un anticuerpo monoclonal anti-IgE, en la prevención de la anafilaxia inducida por alimentos. Sólo se ha publicado un estudio utilizando el tratamiento anti-IgE en la alergia al cacahuete. En este estudio se utilizó TNX-901, un anticuerpo que ya no existe en el desarrollo clínico. En el estudio publicado, no todos los pacientes con el tratamiento activo tuvieron protección, pero la mayoría del grupo de dosis alta fue capaz de tolerar más proteína de cacahuete, de forma significativa (la dosis umbral media varió desde, aproximadamente, el equivalente a medio cacahuete hasta casi 9 cacahuetes).

Leung DY, Sampson HA, Yunginger JW, et al: Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. N Engl J Med 348:986-993, 2003.

17. ¿Cómo se diagnostica la alergia a alimentos?

Mediante la combinación de la anamnesis, la exploración física, los análisis de laboratorio, las pruebas cutáneas, las dietas de eliminación y, algunas veces, la provocación oral o endoscópica con el alimento (fig. 13-1). La anamnesis, que es lo más importante, debe cen-

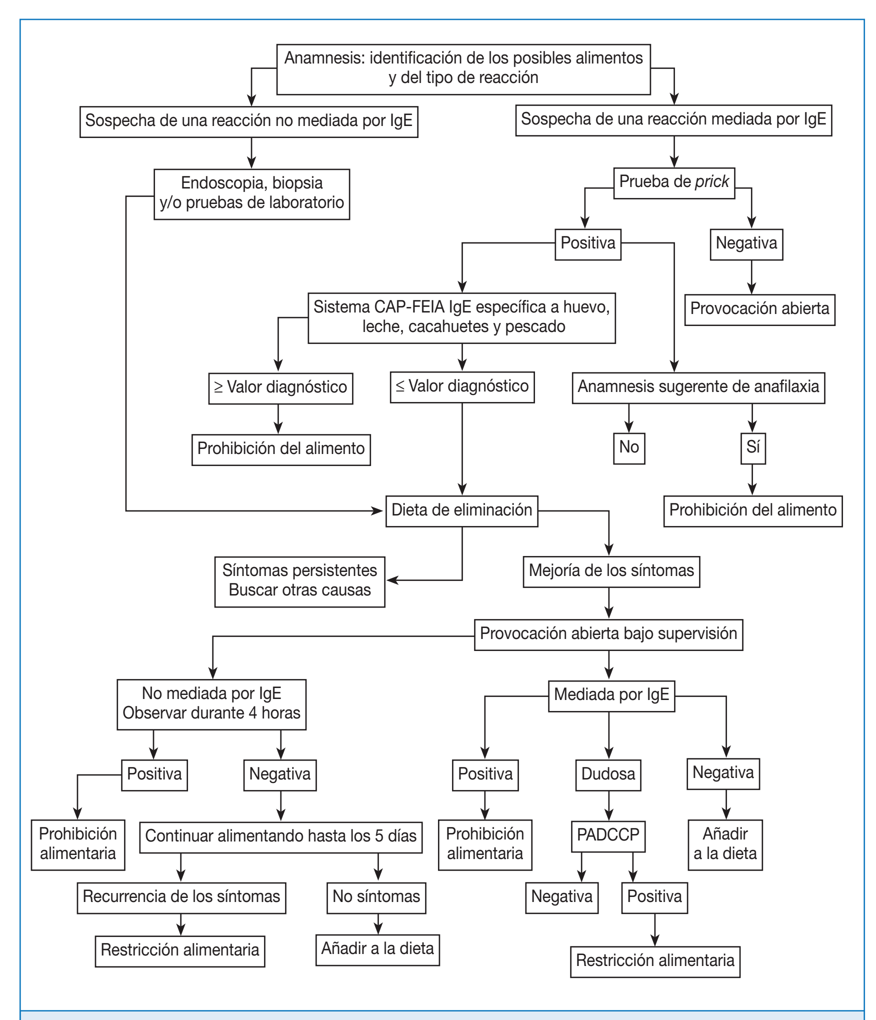


Figura 13-1. Algoritmo diagnóstico de la intolerancia o de la alergia a alimentos. CAP: sistema CAP-FEIA de Pharmacia; PADCCP: provocación alimentaria a doble ciego y controlada con placebo. (Tomada de Sampson HA: Diagnosing food allergies in children. En Lichtenstein LM, Busse WW, Geha RS: Current Therapy in Allergy, Immunology, and Rheumatology, 6th ed. St Louis, Mosby, 2004, p 149, Fig. 13-1.)

trarse en los síntomas, en la edad del paciente en el momento de aparición, el tiempo de latencia entre la ingestión y la reacción, la reproducibilidad de la clínica (¿presenta la reacción siempre que toma el alimento?), la presencia de dermatitis atópica, de asma, de rinitis alérgica o de otros síntomas de atopia. La anamnesis también debe centrarse en los datos que facilitan el diagnóstico diferencial entre la alergia a alimentos y la intolerancia, como son las enfermedades gastrointestinales (hernia de hiato, estenosis pilórica, litiasis biliar). Posteriormente, se realiza una evaluación de todo esto, guiada por la fisiopatología sospechada de la reacción adversa referida por el paciente.

18. ¿Qué importancia tienen las pruebas cutáneas en la evaluación de la alergia a alimentos?

Si es probable un proceso mediado por IgE, las pruebas cutáneas pueden ser muy útiles.

- Una prueba de *prick* negativa con un extracto de alta calidad tiene un valor predictivo negativo elevado (95%) y sugiere que el paciente no tiene una alergia a alimentos mediada por IgE a ese alérgeno.
- Una prueba cutánea positiva predice una reacción clínica a un alimento, aproximadamente, sólo el 40% de las veces. *Luego, la presencia de IgE contra un alimento no significa tener alergia clínica a dicho alimento*. Datos recientes sugieren que el tamaño de una prueba de *prick* positiva puede aumentar el valor predictivo positivo de la prueba; es decir, una prueba de *prick* muy positiva (p. ej., > 8 mm) en la alergia sospechada al cacahuete o a la nuez tiene un valor predictivo del 95% cuando viene apoyada por la anamnesis clínica.
- El riesgo de reacción sistémica con la prueba de *prick,* que podría ocurrir sobre todo en pacientes con antecedentes de anafilaxia por alimentos, es muy bajo.
- Nunca se debe realizar una prueba intradérmica con alimentos porque la tasa de positivos falsos es aún mayor y hay mayor riesgo de reacciones sistémicas en individuos sensibilizados (se han comunicado incluso muertes).

Clark AT, Ewan PW: Interpretation of tests for nut allergy in one thousand patients in relation to allergy or tolerance. Clin Exp Allergy 33:1041-1045, 2003.

Sporik R, Hill DJ, Hosking CS. Specificity of allergen skin testing in children. Clin Exp Allergy 30:1540-1546, 2000.

19. ¿Qué importancia tiene el análisis de la IgE específica *in vitro* en el diagnóstico o en el manejo de la alergia a alimentos?

El análisis de la IgE específica (p. ej., el sistema CAP-FEIA de Pharmacia) puede ser útil tanto en el diagnóstico de la alergia a alimentos como en la predicción de qué pacientes pediátricos pueden llegar a ser tolerantes al alimento con el paso del tiempo. Sólo se han evaluado en este sentido los análisis del sistema CAP-FEIA de Pharmacia.

- No se puede utilizar el nivel de IgE para predecir la gravedad de una reacción.
- Hay más negativos falsos con los análisis *in vitro* que con la prueba de *prick.* En un estudio reciente de pacientes con antecedentes claros de alergia a la nuez, el 22% tuvo un CAP negativo, mientras que el 40% tuvo un CAP positivo falso a la nuez y toleraba el alimento.
- Los valores del CAP superiores a 15,0 kU/l pueden tener un valor predictivo elevado (> 95%) de alergia a alimentos cuando es concordante con los antecedentes para la leche de vaca, el cacahuete y la nuez de nogal; por encima de 20 kU/l para el pescado; y superior a 7,0 kU/l para el huevo en niños mayores de 2 años, y > 2 kU/l para niños menores de 2 años de edad.
- Cuando se revisa a un niño con antecedentes de alergia a la leche de vaca, el huevo o el cacahuete, si no ha habido ninguna reacción clínica alérgica y, en el momento de la revisión, los valores del CAP son < 0,5 kU/l para el huevo, < 7,0 kU/l para la leche de vaca y < 5,0 kU/l para el cacahuete, merece la pena realizar una provocación oral con dosis crecientes del alimento en cuestión, porque ya en ese momento podría tolerarlo.

Sampson HA: The evaluation and management of food allergy in atopic dermatitis. Clin Dermatol 21:193-192, 2003.

20. ¿Cómo se realiza una dieta de eliminación?

Generalmente, una dieta de eliminación implica la eliminación sólo de uno o dos alimentos que son los sospechosos por la anamnesis y por los análisis de laboratorio. Sin embargo, en algunos casos, están indicadas restricciones alimentarias estrictas y sustitución con una dieta

elemental durante 2-6 semanas para observar si hay mejoría en un proceso crónico. Por ejemplo, un paciente con dermatitis atópica grave o con gastroenteritis eosinofílica alérgica, que pueden tener un componente de alergia a alimentos, puede beneficiarse de una restricción estricta de este tipo. Si mejora, se pueden realizar provocaciones con alimentos, enmascarándolos para ver qué alimento puede estar implicado. En alteraciones gastrointestinales, como es la enfermedad celíaca, se coordinan la endoscopia y la biopsia con la dieta de eliminación.

Sampson HA: Food allergy. Part 2: Diagnosis and management. J Allergy Clin Immunol 103:981-989, 1999.

21. ¿Qué son las provocaciones orales con alimentos?

Las provocaciones orales con alimentos se realizan con dosis crecientes del alimento, empezando con una cantidad que represente la mitad de la que haya sido la mínima capaz de provocar síntomas en los estudios publicados (p. ej., cantidades de miligramos en la alergia al huevo, al cacahuete, a la nuez de nogal, al sésamo o a los mariscos, y hasta de 0,1 ml con la leche de vaca). Si se ingieren 10 g del alimento deshidratado o alrededor de 60 g del alimento hidratado sin que aparezca ninguna reacción, es muy improbable que el paciente esté sensibilizado a dicho alimento.

- Como se ha comentado anteriormente, si la prueba cutánea o las concentraciones de IgE *in vitro* por CAP sobrepasan ciertos niveles, no es necesaria la provocación oral para confirmar la alergia.
- Cuando el diagnóstico no está claro, la provocación oral se considera la prueba ideal en el diagnóstico de la alergia a alimentos porque la anamnesis puede dar positivos falsos en el 60% de los casos y la tasa de positivos falsos para las pruebas cutáneas o las pruebas *in vitro* es de alrededor del 50% (salvo la excepción de que los antecedentes compatibles junto con los valores altos son muy predictivos de alergia).
- Las provocaciones son muy útiles para el seguimiento de los niños a lo largo del tiempo para ver si pueden llegar a ser tolerantes a un alimento. Por ejemplo, un niño a punto de empezar en la guardería que tiene un valor del CAP al cacahuete de 3,2 kU/l y no ha tenido ninguna exposición accidental al cacahuete durante 3,5 años, puede ser que en ese momento ya lo tolere.
- Las provocaciones para las reacciones mediadas por IgE deberían realizarse sólo en una clínica o en un hospital donde haya un equipo de reanimación adecuado y personal entrenado.

Bock SA, Sampson HA, Atkins FM, et al: Double-blind placebo-controlled food challenge as an office procedure: A manual. J Allergy Clin Immunol 82:986, 1988.

22. ¿Qué tipos de provocaciones orales se realizan?

- La provocación abierta: no enmascarada. Se utiliza en los niños o después de una provocación, a simple o doble ciego, negativa en un adulto.
- La provocación a simple ciego: el alimento se enmascara con otro alimento que el paciente tolere o en cápsulas opacas. El médico sabe si está dando el placebo o si es la provocación con el alimento real.
- La provocación a doble ciego: un tercer participante distribuye al azar el placebo y la provocación con el alimento real.

23. ¿Cuándo se realiza una prueba de contacto con un alimento?

Se puede realizar una prueba de contacto con alimentos cuando la alergia al alimento no mediada por la IgE contribuye a la dermatitis atópica o si se sospecha esofagitis o gastroenteritis eosinofílicas alérgicas. Se utilizan unos discos adhesivos para aplicar el extracto alimentario en la espalda del paciente y esa zona se examina a las 48 y a las 72 horas, como se

hace para la dermatitis de contacto alérgica causada por sustancias químicas en trabajadores. La utilización de dichas pruebas con alimentos no está estandarizada y se necesitan más estudios, pero puede ser útil.

Sampson HA: The evaluation and management of food allergy in atopic dermatitis. Clin Dermatol 21:192-193, 2003.

Spergel JM, Beausoleil JL, Mascarenhas M, Liacouras CA: The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol 109:363-368, 2002.

24. ¿Qué es la anafilaxia inducida por el ejercicio, dependiente de alimentos?

Esta reacción sistémica, mediada por IgE, aparece sólo cuando las dos circunstancias coinciden: 1) la ingestión del alimento implicado, y 2) la realización de ejercicio intenso en las horas siguientes a la ingestión del alimento. Cuando se toma alimento sin realizar ejercicio o el paciente realiza ejercicio intenso sin haber ingerido previamente el alimento, no aparece ninguna reacción clínica. Sólo la yuxtaposición de la ingestión del alimento alergénico con los cambios metabólicos y fisiológicos provocados por el ejercicio da lugar a la activación de los mastocitos. Esta enfermedad se ha analizado haciendo un estudio a doble ciego utilizando pruebas escalonadas. Cada vez se comunican más casos en los que aparecen síntomas incluso con ejercicio de intensidad leve a moderada, como las tareas domésticas o caminar a ritmo rápido.

- Generalmente, la alteración aparece durante la juventud en individuos atópicos.
- Los alimentos implicados pueden ser el trigo, el apio, las frutas, el cacahuete, el pescado y los crustáceos. Sin embargo, el alérgeno implicado con más frecuencia es el trigo.

25. Defina el síndrome de alergia oral, también conocido como síndrome de polen/alimento.

Se llama síndrome de alergia oral al prurito, la irritación y la inflamación leve o la urticaria en la boca o en sus alrededores como parte de una reacción inmediata tras la ingestión de una fruta fresca o de un alimento de origen vegetal. El término preferido, en la actualidad, es el síndrome de polen/alimento porque se sospecha que los síntomas son debidos a la reactividad cruzada entre alérgenos presentes en ambos, una sensibilización al polen y al alimento. Hasta en un 25-50% de los pacientes alérgicos al polen puede manifestarse este síndrome en algún grado.

26. ¿Cómo se diagnostica el síndrome de polen/alimento?

El análisis de la IgE específica *in vitro* y la prueba de *prick* con extractos comerciales de alimentos de origen vegetal o de frutas pueden ser negativos debido a la labilidad natural de estos alérgenos sensibles al calor. Si se macera la fruta fresca o la verdura y se pincha con la lanceta de la prueba de *prick* y se pincha después la piel del paciente, con frecuencia aparece un habón y una erupción. Esta técnica se denomina prueba cutánea *«prick-prick»*.

27. ¿Cómo se trata el síndrome de polen/alimento?

El síndrome de polen/alimento generalmente no es una urgencia vital y no suele necesitar la prescripción de adrenalina autoinyectable. Sin embargo, algunos casos progresan y la afectación oral se extiende, o se implica la vía aérea inferior. También hay que tener en cuenta que algunos casos de alergia sistémica a alimentos (p. ej., a la nuez de nogal) pueden empezar con síntomas orales leves e ir aumentando a lo largo de exposiciones repetidas, de modo que los síntomas, al final, son debidos más a una reacción sistémica leve que a una reactividad cruzada con el polen.

Generalmente, el alimento implicado es una fuente alergénica sólo cuando el alimento está fresco, no cocinado, ya que las proteínas implicadas generalmente son termolábiles. Por ejemplo, alguien puede tolerar el apio en sopa, pero no el apio fresco. Se ha demostrado

reactividad cruzada entre proteínas homólogas de frutas o de alimentos de origen vegetal y, con frecuencia, pólenes alergénicos.

28. ¿Puede utilizarse la inmunoterapia con alérgenos para tratar el síndrome de polen/alimentos?

Hay un caso publicado en el que se supera el síndrome de alergia oral tras un ciclo de inmunoterapia instaurado para tratar la alergia al polen, que también presentaba el paciente.

29. ¿Cuáles son algunas de las reactividades cruzadas polen/alimento publicadas?

Véase la tabla 13-4.

TABLA 13-4. • RELACIONES DEL SÍNDROME POLEN/ALIMENTOS

Polen	Alimento
Ambrosía	Melón
	Plátano
	Pepino
Abedul	Manzana
	Frutas con hueso (albaricoque, cereza, ciruela)
	Avellana
	Zanahoria
Artemisa	Apio
	Zanahoria
	Algunas especias
	Patata
Gramíneas	Tomate
	Melocotón

30. ¿Una persona con alergia al cacahuete, debería evitar todas las legumbres?

No. Incluso en el caso de una anafilaxia grave por sensibilización a una leguminosa, no es frecuente ser alérgico a otra legumbre (tabla 13-5). Rara vez, en aproximadamente el 5%

TABLA 13-5. • RELACIONES DE REACTIVIDAD CRUZADA EN ALERGIA A ALIMENTOS MEDIADA POR LA IgE

Alimento	Reactividad cruzada
Cacahuete	Muy rara, con soja, guisantes u otras judías
Leche de vaca	Leche de cabra, leche de yegua, leche de oveja
Huevo de gallina	Huevos de otras aves
	Rara vez con carne de pollo
Gamba	Otros crustáceos (langosta, cangrejo, cangrejo de río)
	Rara vez con moluscos (vieira, almeja, ostra)
Pescado	Otras especies, pueden ser variables
Nuez de nogal	Otras nueces, bastante variable

de los casos, un paciente puede reaccionar clínicamente (generalmente de forma mucho menos grave) a una o dos legumbres concretas. Sin embargo, es muy frecuente la aparición de pruebas cutáneas o pruebas de IgE específicas *in vitro* positivas a otras legumbres, incluso aunque estos alimentos se toleren clínicamente.

31. ¿A un niño con alergia al huevo se le puede administrar la vacuna de la rubéola-sarampión-parotiditis (SRP)?

Sí. La mayoría de los lotes de SRP no tienen proteína de huevo detectable. Incluso con proteína de huevo detectable, los niños han tolerado la vacuna de SRP dividiendo la dosis en dos: se administra una décima parte de la dosis y, después, si no hay reacción en 30 minutos, el resto de la dosis. Con este protocolo, no ha habido reacciones sistémicas significativas con la vacuna.

32. Un adulto con alergia al huevo, ¿puede recibir la vacuna de la gripe?

En la mayoría de los adultos que refieren tener alergia al huevo, no se detecta IgE contra el huevo en las pruebas. La alergia al huevo, generalmente, se supera en la infancia, o los pacientes pueden describir una reacción de intolerancia idiosincrásica (p. ej., hinchazón tras la ingestión de mucho huevo). En general, con una anamnesis detallada se averigua que el paciente toma pequeñas cantidades de huevo de forma rutinaria, en productos de pastelería. Se puede asegurar que estos pacientes tolerarán dicha vacuna.

33. Comente el asma inducida por alimentos.

En la mayoría de las reacciones a alimentos en las que aparece un broncospasmo, coexisten también otros síntomas (p. ej., edema labial, prurito oral, rinorrea, edema periorbitario). Sin embargo, en un pequeño subgrupo de pacientes con asma de moderada a grave, la alergia a alimentos puede contribuir a su enfermedad. Se debe distinguir este subgrupo de los pacientes con alergia sistémica a alimentos que pueden tener una respuesta asmática al inhalar partículas alimentarias (véase la pregunta 35).

34. ¿Cuál es la frecuencia del asma inducida por alimentos?

Entre los asmáticos en general, las encuestas muestran que el 20-60% de los pacientes creían que ciertos alimentos eran un desencadenante. Sin embargo, en un estudio de provocaciones alimentarias a doble ciego, se obtuvieron resultados positivos (caída del FEV_1) sólo en, aproximadamente, el 2,5% de aquellos que creían que tenían asma inducida por el alimento, en una población que incluía tanto adultos como niños. Por otro lado, la prevalencia de las provocaciones positivas con alimentos aumentó a un 6-8% en asmáticos pediátricos no seleccionados.

Aunque la prevalencia del asma inducida por alimentos es inferior a lo percibido por los pacientes, si se diagnostica alergia a un alimento, existe la posibilidad de una mejoría clínica tras la evitación de la exposición al alimento específico en un paciente con asma crónica.

35. ¿Una persona puede tener una reacción alérgica sólo por estar cerca del alimento?

Sí. Se han descrio casos de anafilaxia mortal en los que se estaban hirviendo gambas o cangrejos y las proteínas volátiles (que se han demostrado y cuantificado en el vapor de la cocción) dieron lugar a reacciones anafilácticas graves. Dichas reacciones son posibles con cualquier alimento que se cocine o se procese, de manera que se liberen partículas respirables que contengan las proteínas alergénicas.

36. ¿Es cierto que ha habido reacciones alérgicas a cacahuetes en los aviones?

Sí. Algunas personas han tenido reacciones, aparentemente, al polvo de cacahuete en el ambiente en aviones comerciales. El grupo de trabajo de alergia a alimentos (Food Allergy

Network) patrocinó unas encuestas que notificaron datos de que, aproximadamente, 31 personas refirieron haber sufrido alguna reacción por cacahuete durante el vuelo. Catorce de estas reacciones fueron provocadas por vía inhalada. A 2 pacientes se les administró adrenalina durante el vuelo. Se han detectado alérgenos de cacahuete en los filtros de aire de los aviones.

37. ¿Existe algo así como un beso mortal?

Es Ud. quien debe decidir sobre esto. Nosotros todavía no sabemos de ningún caso en que haya ocurrido por alergia a alimentos. Sin embargo, se ha comunicado que los pacientes con sensibilización grave a nueces de nogal, cacahuetes o mariscos pueden ser tan sensibles que alguna persona que hubiera comido el alimento recientemente (incluso varias horas antes) podría transmitirles suficiente cantidad de proteína residual de su boca como para causarles una reacción alérgica (generalmente leve, pero algunos casos han sido graves).

38. Resuma las características clínicas de la esofagitis o de la gastroenteritis eosinofílicas alérgicas.

Las características clínicas incluyen dolor abdominal, náuseas, vómitos, retraso del crecimiento, diarrea, a veces anemia por déficit de hierro y eosinofilia periférica. La aparición de los síntomas puede ocurrir desde la infancia hasta la juventud. Más del 50% de los casos pediátricos está relacionado con la alergia a alimentos y puede presentar IgE a los alimentos habituales, como la leche de vaca o el huevo. Estos casos tienden a resolverse en 2-3 años. Sólo una fracción de los casos adultos responde a la dieta de eliminación y, por lo tanto, están relacionados con los alimentos.

39. ¿Qué hallazgos endoscópicos están relacionados con la esofagitis o con la gastroenteritis eosinofílicas?

Lo más frecuente es una gastritis del antro pilórico con inflamación eosinofílica, junto con la implicación del intestino delgado. Algunos pacientes tienen esofagitis importante o colitis.

40. Describa el diagnóstico y el tratamiento de la esofagitis o de la gastroenteritis eosinofílicas alérgicas.

Se puede utilizar el análisis de la IgE a alimentos a través de la prueba de *prick* o las pruebas de contacto a alimentos para detectar las reacciones a alimentos mediadas por células. Se prueba a eliminar de la dieta todos los alimentos con prueba positiva. Estos pacientes pueden necesitar un período de prueba con una dieta de fórmula elemental. Si los síntomas mejoran, se deben eliminar dichos alimentos perjudiciales de forma permanente. Si no, podrían ser necesarios los glucocorticoides. Estos pacientes, aparentemente, no tienen un incremento del riesgo de neoplasias a largo plazo.

Spergel JM, Beausoleil JL, Mascarenhas M, Liacouras CA: The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol 109:363-368, 2002.

41. ¿Cuáles son las características clínicas de la enterocolitis inducida por proteínas de alimentos?

La enterocolitis inducida por proteínas de alimentos aparece en niños de 1 día a 9 meses de edad, tras el nacimiento. No se ha observado en niños con lactancia materna. Los signos y síntomas son diarrea sanguinolenta, vómitos, retraso del crecimiento, deshidratación, neutrófilos polimorfonucleares fecales, leucocitosis y aspecto enfermizo (los niños pueden presentar aspecto séptico). Esta enfermedad es transitoria.

42. Resuma las características endoscópicas en niños con enterocolitis inducida por proteínas de alimentos.
Las manifestaciones endoscópicas son colitis difusa, abscesos de las criptas, inflamación crónica (algunas veces con gastritis erosiva), esofagitis, eosinofilia marcada y atrofia de las vellosidades, de leve a moderada.

43. ¿Cómo se diagnostica la enterocolitis inducida por proteínas de alimentos?
Los síntomas mejoran rápidamente después de evitar durante unos días la proteína perjudicial: generalmente, la leche de vaca o la soja, algunas veces alimentos sólidos para bebés. El diagnóstico puede confirmarse por la provocación con la proteína, en un hospital, al menos a las 2 semanas de mantener al niño estable con una fórmula hidrolizada. Se alimenta al niño con 0,6 g/kg de peso. Los síntomas se desarrollan en menos de 12 horas: leucocitosis, diarrea con sangre y polimorfonucleares, vómitos (en algunos casos) y shock (raro).

44. Resuma el tratamiento de la enterocolitis inducida por proteínas de alimentos.
Evitar la proteína perjudicial hasta alrededor de los 18 meses de edad.

45. Describa las características clínicas de la proctocolitis inducida por proteínas de alimentos.
Los síntomas aparecen de los 4 días a los 4 meses tras el nacimiento. También puede afectar a los lactantes. El cuadro clínico es un niño de aspecto saludable con alteración sanguínea, polimorfonucleares fecales, y (en algunos casos) eosinofilia periférica. Esta enfermedad es transitoria.

46. ¿Cuál es la manifestación endoscópica principal en la proctocolitis inducida por proteínas de alimentos?
La inflamación rectal eosinofílica, a veces con colitis.

47. ¿Cómo se trata la proctocolitis inducida por proteínas de alimentos?
Los síntomas son evidentes tras varios días de cambio en la dieta. En niños lactantes, la primera medida es la evitación materna de la leche de vaca, seguida de la evitación del huevo y de la soja. Si toman fórmulas de alimentación infantil, lo indicado es cambiar a una fórmula hipoalergénica muy hidrolizada. Los niños toleran la proteína perjudicial a los 9-12 meses de edad. No se han observado secuelas a largo plazo.

48. ¿Cuáles son las características clínicas de la enteropatía transitoria inducida por proteínas de alimentos?
La enteropatía transitoria inducida por proteínas de alimentos (excluyendo la enteropatía por gluten) aparece desde los 2 a los 18 meses tras el nacimiento. Las proteínas perjudiciales son la leche de vaca, la soja, el huevo (raro), el pollo y el pescado. Los signos y síntomas son anorexia, vómitos, diarrea y las secuelas crónicas de la malabsorción. Esta enfermedad se supera.

49. ¿Cuál es la característica endoscópica principal de la enteropatía transitoria inducida por proteínas de los alimentos?
El aplanamiento de las microvellosidades intestinales.

50. Resuma el tratamiento de la enteropatía transitoria inducida por proteínas de alimentos.
La evitación de la proteína perjudicial, generalmente cambiando las fórmulas a una fórmula hipoalergénica muy hidrolizada. Los niños suelen superar esta enfermedad a los 9-12 meses

de edad. Si la aparición fue posterior, la reintroducción de la proteína debería ser más tarde. No se han comunicado secuelas a largo plazo.

51. ¿Qué es la enteropatía por gluten o enfermedad celíaca?
Es una alergia al gluten, que es un conjunto de proteínas de almacenamiento de las semillas, escasamente solubles en agua, presentes en varios siguientes cereales muy relacionados entre sí (trigo, cebada y centeno). Según los últimos datos, estos pacientes pueden tolerar la avena y también el arroz y el maíz.

52. Describa las características clínicas de la enteropatía por gluten o enfermedad celíaca.
Los síntomas pueden aparecer en cualquier momento desde los 6 meses de edad hasta la vida adulta. Esta enfermedad es permanente; no se supera. Los signos y síntomas clásicos son síndrome de malabsorción, anemia por déficit de hierro, déficit de folato, esteatorrea, diarrea, enfermedad del metabolismo óseo, pérdida de peso y retraso del crecimiento. Las enfermedades asociadas son dermatitis herpetiforme, linfoma abdominal, diabetes tipo 1, deficiencia de IgA, úlceras aftosas recurrentes, hipoesplenismo, hipotiroidismo e hipertiroidismo, miastenia, sarcoidosis y atrofia cerebelar (rara).

53. Comente las características endoscópicas de la enteropatía por gluten.
Las características endoscópicas son el aplanamiento de las microvellosidades intestinales, la hiperplasia de las criptas, el intenso infiltrado linfocitario en la lámina propia y muchos linfocitos en la superficie intraepitelial.

54. ¿Cómo se diagnostica la enteropatía por gluten?
En la detección selectiva, se puede realizar una biopsia del yeyuno con una cápsula peroral. Para confirmar el diagnóstico, los resultados de la biopsia deberían mejorar tras una dieta exenta de gluten. En algunos casos, se necesita repetir la biopsia después de 3 a 6 meses de provocación con gluten (ingestión de gluten diariamente). El diagnóstico precoz puede basarse en sus síntomas, que son anemia, diarrea o pérdida de peso, o puede hacerse durante el seguimiento de las enfermedades asociadas (en cuyo caso la enfermedad celíaca puede diagnosticarse en ausencia de síntomas gastrointestinales). Los anticuerpos IgA antigliadina, los anticuerpos IgA antiendomisio y los anticuerpos antitransglutaminasa tisular apoyan el diagnóstico.

55. ¿Cuál es el único tratamiento de la enteropatía por gluten?
La evitación estricta del gluten en la dieta.

56. Defina la dermatitis herpetiforme.
La dermatitis herpetiforme es una enfermedad ampollosa de la piel, intensamente pruriginosa con pequeñas ampollas agrupadas, generalmente en los codos, los hombros, las rodillas o las nalgas. Está fuertemente asociada con la enteropatía por gluten.

57. ¿Cómo se diagnostica la dermatitis herpetiforme?
La biopsia muestra depósito de IgA y de C3 de forma granular en las cumbres de las papilas dérmicas. La mayoría de los pacientes tienen una biopsia del intestino delgado anormal, aunque, generalmente, están asintomáticos.

58. Resuma el tratamiento de la dermatitis herpetiforme.
La evitación del gluten vuelve a la normalidad la biopsia del intestino delgado y, con frecuencia, mejora lentamente las lesiones cutáneas (el proceso puede llevar 1 año). Con frecuencia, la dapsona es efectiva.

59. Defina el síndrome de Heiner.

El síndrome de Heiner, también llamado síndrome de Wilson-Heiner-Lahey, consiste en la asociación de pérdida de sangre oculta en heces inducida por proteínas de leche de vaca, anemia e hipoproteinemia con infiltrados pulmonares en niños pequeños o en niños más mayores que han pasado a tomar leche de vaca. Este síndrome sólo se ha comunicado asociado con la leche de vaca, no con fórmulas de ésta. La biopsia del pulmón muestra depósito de IgG, IgA y C3, con macrófagos cargados de hierro. Los signos y síntomas pulmonares pueden recurrir durante la infancia de forma secundaria a la exposición a la leche de vaca.

60. Comente la relación entre la alergia a alimentos y la dermatitis atópica.

En, aproximadamente, el 33% de los niños con dermatitis atópica de moderada a grave, la alergia a alimentos se confirma por provocación alimentaria a doble ciego, controlada con placebo. Cuando el alimento implicado se elimina de la dieta, generalmente la enfermedad cutánea mejora. Por lo general, el niño o la familia no detectan la alergia alimentaria hasta que la enfermedad se controla con tratamiento local intensivo y se realiza provocación alimentaria a doble ciego, controlada con placebo. Una provocación positiva suele presentarse como un exantema morbiliforme en las zonas habitualmente afectadas por la dermatitis atópica, más que como una respuesta urticarial, acompañado de náuseas o dolor abdominal en, aproximadamente, la mitad de los pacientes, y síntomas del aparato respiratorio en algo menos de la mitad de ellos.

61. Por lo general, ¿qué alimentos están implicados?

Los huevos, la leche de vaca, los cacahuetes, la soja y el trigo en, aproximadamente, el 80% de las provocaciones a doble ciego positivas en las series publicadas. Los niños suelen ser sensibles a solamente uno, o hasta tres alimentos, como se confirma por provocación, incluso aunque en las pruebas cutáneas o en el RAST muchos alimentos den un resultado positivo.

62. Relacione el sexo con la alergia a alimentos en cuatro movimientos o menos (parecido al juego de Kevin Bacon).

Sexo → preservativos → alergia al látex → reactividad cruzada con alimentos.

63. ¿Por qué algunos alimentos tienen reactividad cruzada con la goma de látex natural?

El látex natural procede de la savia del árbol *Hevea brasiliensis*, en cuya composición normal hay un 30% de cis-1,4-poliisopreno, un hidrocarburo que se encuentra de forma natural en las plantas y que, al vulcanizarlo, se transforma en caucho. El hidrocarburo aparece en la savia como parte de las partículas líquidas del caucho, rodeado de lípidos, fosfolípidos y proteínas. Las proteínas asociadas no son excluidas del proceso de elaboración del caucho y pueden estar presentes, en cantidades significativas, en los productos finales del caucho natural, como en los guantes de exploración. Los pacientes con «alergia al látex» son alérgicos a estas proteínas de la *planta*. No es sorprendente que algunos de ellos puedan tener reactividad cruzada con proteínas de otras plantas.

64. De los alimentos con reactividad cruzada con el látex natural, ¿cuáles son los publicados con más frecuencia?

Aproximadamente, el 20% de los pacientes con evidencia clínica de alergia al látex también tiene alergia a frutas:

- Con más frecuencia al plátano, al aguacate, al kiwi y a la castaña.
- También se han comunicado alergias a la patata, al tomate, a la manzana, al albaricoque, al apio, a la cereza, al higo, al melón, a la papaya, al melocotón y a la nectarina.

65. ¿Por qué es difícil evitar los alérgenos alimentarios?

En Estados Unidos, las leyes del etiquetado para los alimentos procesados o envasados son muy estrictas. Deben declararse todos los ingredientes. Sin embargo, algunos de los ingredientes alimentarios, los de menor cuantía, se pueden nombrar de forma ambigua, como son «proteínas vegetales hidrolizadas», «saborizante natural» o «especias». Los pacientes con intensa alergia a alimentos deben saber que deben tener cuidado con los alimentos procesados y envasados, con ingredientes ambiguos, porque incluso aunque la etiqueta esté clara, el alimento puede contener algún alérgeno oculto (tabla 13-6). ¡No se puede uno arriesgar en las comidas en restaurantes! Ha ocurrido anafilaxia mortal por cacahuete de forma inesperada al comer chile picante en un restaurante de comida rápida (el cacahuete era el «ingrediente secreto») y en un estudiante de un colegio mayor que comió empanadillas en las que los bordes se pegaban con mantequilla de cacahuete. Puede haber contaminación de los utensilios, del menaje de cocina o de la plancha (gambas/pescado). Además, algunos restaurantes pueden tener aceite gourmet, de cacahuete prensado o de nuez para aliñar las ensaladas que contenga alérgenos relevantes. Se ha demostrado que individuos alérgicos al cacahuete pueden tolerar el aceite de cacahuete si está muy procesado.

66. Resuma el tratamiento de la alergia a los alimentos.

- La evitación es actualmente el único tratamiento definitivo, tanto para las enfermedades alérgicas a alimentos mediadas por IgE como para las no mediadas por esta inmunoglobulina.
- Se ha publicado que la inmunoterapia, o vacuna de pólenes, ha curado un caso de síndrome de alergia oral.
- El cromoglicato sódico oral no es efectivo como medicación profiláctica.
- Puede demostrarse que la infusión de anti-IgE monoclonal humana es útil para pacientes con alergia a alimentos con peligro de muerte en los que la ingestión accidental comporta un riesgo elevado (p. ej., en la alergia al cacahuete), pero todavía no se han realizado estudios con el producto comercial que existe, el omalizumab (véase la pregunta 16).

67. ¿Qué tratamientos pueden aparecer en el futuro?

Es posible, en el futuro, el tratamiento con péptidos con los epítopos de linfocitos T de los alérgenos alimentarios o con los alérgenos alimentarios modificados con los epítopos de unión a la IgE, junto con el tratamiento con proteínas recombinantes que contienen mutaciones puntuales en los sitios de unión a la IgE, lo que haría que la proteína fuera incapaz de unirse a la IgE. Se están realizando estudios sobre esto, en modelos animales.

68. ¿Qué haría Ud. con un paciente que acude a la consulta con antecedentes de alergia a alimentos mediada por IgE de riesgo vital?

- Prescribirle adrenalina autoinyectable, suficiente para 2 inyecciones, si fuera necesario.
- Prescribir o indicar al paciente que se compre un antihistamínico en jarabe, en pastillas masticables o en pastillas que se disuelvan rápidamente para que las lleve como tratamiento adjunto a la adrenalina. En jarabe es mejor, pero a algunos pacientes les resulta difícil de llevar.
- Advertir al paciente de que debe llamar al teléfono de emergencia al iniciarse la reacción. Ninguna persona debería esperar a ver si es «una reacción de las malas». El paciente debe llevar un teléfono móvil, si es posible.
- El paciente necesita tener un plan de emergencia en todo momento. Los miembros de la familia y los amigos deben estar familiarizados con la utilización de la adrenalina y saber cómo llamar para solicitar ayuda. Si el paciente es un niño, el colegio debe estar involucrado. En EE.UU., la Food Allergy Network tiene material audiovisual y escrito muy interesante que puede ayudar a promover la seguridad de un niño en el colegio.

TABLA 13-6. • REACCIONES A ALÉRGENOS OCULTOS

Fuente alergénica	Razón para no declarar en el etiquetado
Ingredientes en trazas	En EE.UU., la ley no obliga a especificar el estado de la fuente: especia, saborizante natural, otros
Ingredientes	Cambio reciente en la receta, el etiquetado no ha sido cambiado adecuadamente
Ingredientes	Error en el etiquetado: algunas etiquetas utilizadas para dos o más plantas procesadoras, incluso aunque las recetas difieran en ambas localizaciones
Contaminantes	Contaminaciones en la venta al por mayor (p. ej., nuez de nogal mezclada)
Contaminantes	Troceado o reciclaje (p. ej., un resto de masa para rebozar un producto parecido se mezcla con una gran cantidad de masa nueva para rebozar)
Contaminantes	Trazas del alérgeno alimentario que quedaron en los utensilios utilizados contaminan los primeros productos del siguiente lote (p. ej., el helado con cacahuetes contamina un helado simple)
Fuente alergénica	**Razón por la que el consumidor no se dio cuenta de la existencia del alérgeno**
Ingredientes	Especificado en la etiqueta, pero no esperado por el paciente (p. ej., leche en atún enlatado)
Ingredientes	Especificado en la etiqueta, pero utilizando un término desconocido para el paciente (p. ej., vitelina, ovomucoide o livetinas para el huevo)

- Avisar al paciente de que debe conseguir una pulsera o un colgante de alerta médica.
- Dar al paciente información sobre cómo leer las etiquetas de los alimentos, incluyendo los nombres alternativos para el alimento (p. ej., caseína, suero y suero hidrolizado son todos leche de vaca), el peligro de las etiquetas ambiguas («saborizantes naturales») y el riesgo de contaminación cruzada en alimentos procesados o en restaurantes.
- Remitir al paciente a fuentes fiables:
  1. Food Allergy Network, 10400 Eaton Place, Suite 107, Fairfax, VA 22030-2208. Toll-free phone:1-800-822-2762 (www.foodallergy.org).
  2. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, 611 East Wells St., Milwaukee, WI 53202. Toll-free phone: 1-800-822-2762 (www.aaaai.org).
  3. American Dietetic Association, 216 West Jackson Blvd., Chicago, IL 60606-6995. Phone: 312-899-0040 (www.eatright.org).

69. ¿Qué se puede hacer con los pacientes que refieren síntomas subjetivos como son «mente nublada» o que asocian dolores tras la ingestión de un alimento específico?

No menosprecie los síntomas. Si no presta atención a lo que refiere el paciente, se pueden perder cientos o miles de dólares en métodos de eficacia no probada (véase la pregunta 70). La provocación con un alimento a doble ciego y controlada con al menos dos placebos y dos

alimentos reales administrados en la consulta de atención primaria es fácil, sin riesgo, reembolsable y útil para el paciente. Con *mucha* probabilidad, estas provocaciones demostrarán que no hay relación entre el alimento y los síntomas. Utilice tanto cápsulas que contengan el alimento deshidratado como el alimento camuflado en un puré de patatas, en un puré de manzana o en un batido. Asegúrese de incluir la cantidad del alimento que el paciente cree que le causó las reacciones reproducibles y compruebe que ni usted ni sus compañeros de trabajo puedan detectar ninguna diferencia entre el sabor de la provocación con el alimento oculto y el de la provocación con placebo. Al paciente se le deben hacer las provocaciones en la consulta y después, al irse a casa, rellenar un registro de síntomas. Una provocación es positiva sólo si los placebos son negativos y las dos provocaciones con el alimento desencadenante camuflado son positivas, reapareciendo los síntomas del paciente.

70. ¿Por qué se utilizan o se buscan con frecuencia métodos no probados para el diagnóstico de la alergia a alimentos y para el tratamiento?

Los métodos de diagnóstico «de alergia a alimentos» no probados los aplican a veces los que practican medicina alternativa a pacientes con enfermedades crónicas o de etiología desconocida, o en las que el manejo médico ha sido insatisfactorio. Además, algunas personas creen que ciertos síntomas subjetivos, como la astenia, están relacionados con ciertos alimentos o con alimentos desconocidos, y por eso buscan este tipo de pruebas o de tratamientos.

Teuber SS, Porch-Curren C: Unproved diagnostic and therapeutic approaches to food allergy and intolerance. Curr Opin Allergy Clin Immunol 3:217-221, 2003.

71. Enumere ejemplos de los métodos no probados.

- La provocación-neutralización.
- Los 4 días de dieta rotatoria o dieta diversificada rotatoria.
- La aplicación de pruebas de kinesiología o la prueba de la respuesta muscular.
- La prueba electrodérmica.
- Una prueba de inmunocomplejos de alimentos.

PUNTOS CLAVE: ALERGIA A ALIMENTOS MEDIADA POR LA IgE



1. La presencia de la IgE a un alimento *no* significa tener reactividad clínica a dicho alimento.
2. Los pacientes que hayan tenido tan sólo una reacción alérgica sistémica leve por un alimento, la siguiente vez que accidentalmente ingieran el alimento pueden desarrollar una anafilaxia con peligro de muerte y deberían ser remitidos a un alergólogo para diseñar un plan de acción ante la anafilaxia.
3. Los factores de riesgo de muerte por anafilaxia inducida por alimentos son el retraso en la utilización de la adrenalina autoinyectable o el no utilizarla, el antecedente de asma, y la alergia al cacahuete, a la nuez o al marisco.
4. Alrededor del 10% o más de los niños con alergia al cacahuete pueden llegar a tolerarlo en la edad escolar; por ello, merece la pena mantener a estos pacientes con revisiones periódicas.
5. La evitación es actualmente el único tratamiento disponible.
6. La anafilaxia inducida por el ejercicio dependiente de alimentos puede pasarse por alto en el diagnóstico diferencial de la anafilaxia, debido a que la cantidad de ejercicio que se necesita puede ser mínima.

- Los estudios RAST IgG o de IgG específica frente a alimentos.
- Los ensayos celulares *in vitro*.

72. Explique la provocación-neutralización.

Este método lo utilizan algunos médicos para «diagnosticar» y después «tratar» la «alergia a alimentos» no mediada por IgE. Se ha demostrado, en dos estudios a doble ciego, que no es útil para el diagnóstico. Se inyectan los extractos de los alimentos a varias diluciones de forma intradérmica o se aplican bajo la lengua, y en los siguientes 10-20 minutos los síntomas subjetivos reaparecen. Si aparece algún síntoma (p. ej., somnolencia), se va administrando una concentración diferente del alimento (mayor o menor) hasta que el síntoma desaparece. La dosis del extracto del alimento con la que se consigue la resolución de los síntomas se llama dosis de neutralización. Después se le indica al paciente que se administre la dosis de neutralización de forma sublingual o inyectada, profilácticamente, antes de la exposición, después de la exposición como «tratamiento», o de forma regular.

73. ¿Qué es la dieta de rotación de 4 días o la dieta rotatoria diversificada?

Se ha promovido esta dieta por la creencia de que los alimentos son mejor tolerados si se rotan completamente los grupos de éstos, de modo que se ingiere un grupo de alimentos sólo cada 4-5 días. Por ejemplo, se puede consumir leche cada 4 días. No hay ensayos clínicos que apoyen esta dieta tan difícil de realizar. Estas dietas han sido promovidas por algunos profesionales sanitarios para las reacciones subjetivas (astenia, debilidad, artralgias) que se han atribuido a los alimentos.

74. ¿Cómo se supone que funciona la prueba de kinesiología aplicada o la prueba de respuesta muscular?

Se mide la fuerza muscular en un brazo mientras se sujeta un vial que contiene varios alimentos en la mano contraria del paciente. Una caída en la fuerza indica «alergia» al alimento. Un estudio a doble ciego ha demostrado que los resultados no son reproducibles.

75. Explique en qué se basa la llamada prueba electrodérmica.

Se mide la conductancia cutánea poniendo un electrodo en la mano del paciente y otro en varios puntos de acupuntura de las piernas. El cristal de un vial que contiene un alérgeno (alimentario o ambiental) se coloca en una lámina de aluminio, en el circuito. Si hay «alergia», se detecta una caída en la conductancia eléctrica. No hay estudios controlados respecto a este método.

76. ¿Qué es el análisis de los inmunocomplejos de alimentos?

Se ha demostrado que un individuo normal tiene en la circulación inmunocomplejos de los alimentos tomados con frecuencia, e incluso la leche materna puede contener algunos inmunocomplejos de alimentos; la mucosa intestinal no es impermeable, y pequeñas cantidades de proteínas y alimentos circulan en la sangre, pudiendo llegar a formar parte de un inmunocomplejo que dé lugar a la eliminación de las proteínas extrañas. Aún no se ha demostrado que este proceso tenga ninguna implicación en las enfermedades clínicas; así que debe considerarse que estos análisis son sólo experimentales.

77. Explique el RAST IgG o el análisis de IgG específica a alimentos.

Es normal el producir algunas IgG y especialmente IgA contra los alimentos que normalmente ingerimos. Cuando se describieron las subclases de IgG, hubo gran interés en la

IgG4 como marcador de alergia a alimentos, pero ahora se ha visto que un individuo normal produce IgG4 a alimentos sin presentar síntomas clínicos. Unas concentraciones extremadamente altas de IgG a proteínas de alimentos, que pueden observarse a simple vista en un análisis de precipitinas, posiblemente puedan estar implicados en la patogenia de la hemosiderosis pulmonar inducida por alimentos, como se ha visto con la ingestión de leche de vaca y en algunos casos con huevo y con cerdo. Sin embargo, no hay pruebas de que el anticuerpo IgG esté implicado en otros tipos de reacciones adversas a alimentos.

78. ¿Qué son los análisis de células *in vitro*?

Recientemente, se han anunciado análisis que utilizan un clasificador celular para valorar el tamaño celular de los leucocitos o de las plaquetas, después de que una muestra de sangre se haya aplicado a cubetas que contienen extractos de alimentos deshidratados-congelados. La utilización de estos análisis no está respaldada por la bibliografía disponible.

79. ¿Se puede prevenir la alergia a alimentos?

No está claro si se puede prevenir la alergia a alimentos en familias de riesgo elevado (p. ej., ambos padres con atopia o anamnesis de dermatitis atópica grave o alergia a alimentos en un asmático), pero los estudios sugieren que, siguiendo ciertas exclusiones dietéticas, se puede retrasar la aparición de la enfermedad y ésta puede ser menos grave.

80. Dé ejemplos de posibles estrategias de prevención.

- Valorar la posibilidad de que la madre evite el cacahuete, la nuez de nogal, las gambas y el pescado, en el último trimestre del embarazo, sólo de forma experimental. Otra medida en investigación es considerar que la madre evite la leche de vaca, el cacahuete, la nuez de nogal, la gamba y el pescado durante la lactancia.
- Promover la lactancia materna durante al menos el primer año.
- Cuando se necesite algún suplemento durante la lactancia materna o al suspenderla, utilizar fórmulas hipoalergénicas extensa o parcialmente hidrolizadas. No hay suficiente base científica para recomendar los hidrolizados extensos en detrimento de los hidrolizados parciales.
- Retrasar los sólidos hasta los 6 meses.
- Retrasar la leche de vaca y el huevo hasta alrededor del año.
- Retrasar el cacahuete, la nuez de nogal, los crustáceos y el pescado hasta, aproximadamente, los 3 años de edad, o incluso más tarde.

Osborn D, Sinn J: Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. Cochrane Database Syst Rev 4:CD003664, 2003.

81. ¿Qué aditivos alimentarios aparecen en las publicaciones como causa de reacciones adversas?

En las décadas de 1970 y 1980, los aditivos alimentarios fueron el centro de atención como desencadenantes frecuentes de urticaria y asma en adultos y niños, y de la hiperactividad en los niños (tabla 13-7). Recientemente, salvo el metabisulfito sódico como precipitante del asma y/o de la anafilaxia, se han exculpado muchos de los aditivos de uso frecuente, como son el glutamato monosódico y el aspartamo, en estudios bien diseñados.

Geha RS, Beiser A, Ren C, et al: Review of alleged reaction to monosodium glutamate and outcome of a multicenter double-blind placebo-controlled study. J Nutr 130:1058S-1062S, 2000.

Stevenson DD: Monosodium glutamate and asthma. J Nutr 130:1067S-1073S, 2000.

TABLA 13-7. • PAPEL DE LOS ADITIVOS ALIMENTARIOS EN LAS REACCIONES ALÉRGICAS

Aditivo	Función	Reacciones atribuidas	¿Está respaldo por ensayos clínicos correctos?
Sulfitos	Conservación Antioxidante	Asma, anafilaxia	Sí
GMS	Potenciador del sabor	Síndrome del restaurante chino	No respaldado (rara vez causa síntomas leves a dosis *altas* administradas sin alimentos; no aparecen síntomas cuando se administran con alimentos)
		Asma	No respaldado
		Urticaria	No respaldado
Aspartamo	Edulcorante	Urticaria	No respaldado
Tartrazina	Colorante alimentario	Urticaria	Unos pocos raros casos respaldados
		Asma	No respaldado
		Hiperactividad en niños	Raro, sólo un 2-3% de los casos sospechados (sólo dos estudios)
Otros colorantes alimentarios		Urticaria	Sólo comunicados unos pocos casos
		Hiperactividad en niños	No bien estudiado
BHA/BHT	Conservación	Urticaria	Sólo comunicados unos pocos casos
Parabenos	Conservación	Urticaria	Sólo comunicados unos pocos casos
Benzoatos	Conservación	Urticaria	Sólo comunicados unos pocos casos

PÁGINAS WEB



1. Food Allergy Network: www.foodallergy.org
2. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology: www.aaaai.org
3. American Dietetic Association: www.eatright.org

BIBLIOGRAFÍA

1. Bock SA, Sampson HA, Atkins FM, et al: Double-blind placebo-controlled food challenge as an office procedure: A manual. J Allergy Clin Immunol 82:986, 1988.
2. Clark AT, Ewan PW: Interpretation of tests for nut allergy in one thousand patients in relation to allergy or tolerance. Clin Exp Allergy 33:1041–1045, 2003.
3. Geha RS, Beiser A, Ren C, et al: Review of alleged reaction to monosodium glutamate and outcome of a multicenter double-blind placebo-controlled study. J Nutr 130:1058S–1062S, 2000.
4. Grundy J, Matthews S, Bateman B, et al: Rising prevalence of allergy to peanut in children: Data from two sequential cohorts. J Allergy Clin Immunol 110:784–789, 2002.
5. Leung DY, Sampson HA, Yunginger JW, et al: Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. N Engl J Med 348:986–993, 2003.

6. Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA (eds): Food Allergy: Adverse Reactions to Foods and Food Additives, 2nd ed. Blackwell Science, Cambridge, 1997.
7. Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Kanny G, et al: Thresholds of clinical reactivity to milk, egg, peanut and sesame in immunoglobuline E-dependent allergies: Evaluation by double-blind or single-blind placebo-controlled oral challenges. Clin Exp Allergy 33:1046–1051, 2003.
8. Osborn D, Sinn J: Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. Cochrane Database Syst Rev 4:CD003664, 2003.
9. Ring J, Behrendt H: Anaphylaxis and anaphylactoid reactions: Classification and pathophysiology. Clin Rev Allergy Immunol 17:387–399, 1999.
10. Sampson HA: Anaphylaxis and emergency treatment. Pediatrics 11:1601–1608, 2003.
11. Sampson HA: Food allergy. Part 1: Immunopathogenesis and clinical disorders. J Allergy Clin Immunol 103:717–728, 1999.
12. Sampson HA: Food allergy. Part 2: Diagnosis and management. J Allergy Clin Immunol 103:981–989, 1999.
13. Sampson HA: The evaluation and management of food allergy in atopic dermatitis. Clin Dermatol 21:193–192, 2003.
14. Sicherer SH: Food allergy. Lancet 360:701–710, 2002.
15. Spergel JM, Beausoleil JL, Mascarenhas M, Liacouras CA: The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol 109:363–368, 2002.
16. Sporik R, Hill DJ, Hosking CS. Specificity of allergen skin testing in children. Clin Exp Allergy 30:1540–1546, 2000.
17. Stevenson DD: Monosodium glutamate and asthma. J Nutr 130:1067S–1073S, 2000.
18. Teuber SS, Porch-Curren C: Unproved diagnostic and therapeutic approaches to food allergy and intolerance. Curr Opin Allergy Clin Immunol 3:217–221, 2003.
19. Zeiger RS: Current issues with influenza vaccination in egg allergy. J Allergy Clin Immunol 110:834–840, 2002.

ALERGIA A INSECTOS

Rahmat Afrasiabi, M.D.

1. ¿Cuál es la prevalencia global de las reacciones a picaduras en adultos y niños?

El 3,3% de adultos y del 0,4 al 0,8% de los niños padecen reacciones sistémicas tras picaduras.

2. De las personas que padecen reacciones sistémicas tras picaduras de insectos, ¿qué porcentaje tiene pruebas cutáneas o pruebas de radioalergoabsorción (RAST) como evidencia de sensibilización?

El 26% de las personas que han sido picadas por himenópteros tiene evidencia de sensibilización por RAST o prueba cutánea. La sensibilización al veneno es bastante frecuente tras una picadura, dándose en el 30-40% de aquellos que han sido picados recientemente. Sin embargo, esta cifra puede cambiar dependiendo del intervalo de tiempo entre la picadura y las pruebas. Las personas picadas más de 3 años antes de la prueba tienen una tasa del 15-20% de pruebas cutáneas o RAST positivos, lo que sugiere que, con frecuencia, la sensibilización es transitoria.

Golden DBK, Hamilton R, Lictenstein LM: Insect sting allergy with negative venom skin test responses. J Allergy Clin Immunol 107:897-901, 2001.

3. Describa la evolución natural de una prueba cutánea o un RAST positivos en adultos asintomáticos con antecedentes de picadura por abeja y sin reacción sistémica.

- La prevalencia de prueba cutánea positiva, RAST positivo o ambos, en adultos sin antecedentes de reacción sistémica a las picaduras oscila del 15 al 25%.
- La tasa media de conversión a una prueba cutánea negativa tras 4 años es del 45%.
- El 33% se hacen negativos en pruebas cutáneas después de 2,5 años.
- El 80% se hacen negativos después de 6-8 años.
- La IgE específica para veneno sigue siendo positiva en el 30-40% después de 2,5 a 6,8 años, incluso cuando las pruebas cutáneas se hacen negativas.

Reisman RE: Studies of the natural history of insect sting allergy. Allergy Proc 10:97-101, 1989.

4. Resuma la taxonomía de los himenópteros.

Los himenópteros son el orden, que contiene cuatro familias: véspidos (avispa, tábano, avispón), ápidos (abejas), halíctidos (abejas dulces) y formícidos (hormigas).

5. Enumere las características principales de los venenos de véspidos.

- Los venenos de véspidos son inmunológicamente similares.
- El alérgeno más potente es Dol a 5.
- Sus fosfolipasas no reaccionan cruzadamente con el veneno de abeja. Las fosfolipasas son los alérgenos dominantes en las avispas, mientras que las hialuronidasas se relacionan con el alérgeno del veneno de abeja.

6. ¿Qué debe saberse sobre la sensibilización asintomática al veneno de himenópteros en adultos?

Es frecuente pero transitoria y desaparece a una velocidad del 12% anual.

7. ¿Cuál es el riesgo de reacción sistémica tras una repicadura en adultos asintomáticos, sensibilizados, con prueba cutánea positiva?

El 17%. El riesgo puede ser superior al 17% si la prueba cutánea persiste durante años.

8. ¿Es diferente la frecuencia de reacciones a picaduras en personas atópicas frente a las no atópicas?

La frecuencia de reacciones a picaduras no difiere en los atópicos, no atópicos o población no seleccionada; sin embargo, la frecuencia de sensibilidad a veneno en pruebas cutáneas es mayor en personas que tienen sensibilidad por prueba cutánea a alérgenos inhalantes.

9. Resuma los factores que afectan a la frecuencia y el riesgo de alergia a picadura de insectos.

- El riesgo de exposición es claramente el factor más importante. Por esta razón, los niños y adultos que juegan o trabajan al aire libre y los apicultores y sus familias tienen mayor riesgo de alergia a picadura de insectos.
- Las regiones agrícolas y las que rodean a frutales tienen mayores poblaciones de abejas, mientras que la sensibilidad a la avispa *Polistes* es más frecuente, en EE.UU., en las regiones costeras del Golfo, como Texas y Louisiana.
- Las picaduras múltiples aumentan el riesgo de alergia, así como las picaduras repetidas en poco espacio de tiempo solamente separadas por unas pocas semanas.

Golden DBK: Epidemiology of allergy to insect venoms and stings. Allergy Proc 10:103-107, 1989.

10. ¿Es diferente el patrón de resultados de la prueba cutánea con venenos del RAST?

El RAST es negativo en, aproximadamente, el 20% de las personas con prueba cutánea positiva. Sin embargo, cerca del 10% de personas con RAST positivo tienen pruebas cutáneas negativas.

11. ¿Cuántas personas mueren por alergia a picadura de insectos cada año en Estados Unidos?

Se estima que 40-50 personas mueren cada año por alergia a picadura de insectos. Sin embargo, esta cifra no refleja el número real de muertes porque, en muchos casos no reconocidos y no sospechados, la causa de la muerte puede ser atribuida a infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

12. ¿Cuál es el pronóstico de las personas con antecedentes de alergia a picadura de insectos ante picaduras subsiguientes?

Su panorama es algo impredecible y varía considerablemente. Solamente el 30-60% de los pacientes alérgicos a la picadura tienen reacciones sistémicas cuando se provocan deliberadamente, aunque incluso los que no reaccionan pueden reaccionar ante picaduras subsiguientes.

La frecuencia de reacciones sistémicas ante picaduras recurrentes en niños es considerablemente inferior. Los niños cuya reacción sistémica anterior solamente es cutánea tienen únicamente un 10% de incidencia de reacción sistémica subsiguiente, y la incidencia de reacción más grave con síntomas respiratorios o circulatorios es del 0,4%.

13. Resuma la evolución natural de una reacción local grande.
La tasa de recurrencias parece ser alta. Un antecedente de reacción local grande no predice la progresión hacia una reacción sistémica. El riesgo final de anafilaxia en estas personas oscila del 5 al 10%. Los factores que favorecen las reacciones sistémicas incluyen picaduras múltiples y picaduras repetidas en pocas semanas.

14. ¿Cuál es la incidencia verdadera de la hipersensibilidad inmediata a *Triatoma*?
Se desconoce la incidencia verdadera de reacción alérgica inmediata a *Triatoma*; sin embargo, en Estados Unidos una investigación por cuestionario hecha por el Departamento de Sanidad del Estado de California encontró una incidencia del 5% de reacciones alérgicas a *Triatoma* en Mariposa County.

15. ¿Cuáles son los nombres comunes de *Triatoma* en Estados Unidos?
Insecto del beso (*kissing bug*) e insecto de nariz en cono (*cone-nosed bug*; en español se les conoce con el nombre genérico de *Triatoma*).

16. ¿Cuáles son las especies de *Triatoma* que se encuentran más frecuentemente en Estados Unidos?
Hay 10 especies de *Triatoma* en Estados Unidos; sin embargo, es probable que solamente seis se encuentren en los estados continentales de Estados Unidos:
- *T. lecticularius.*
- *T. gerstaeckeri.*
- *T. protracta.*
- *T. sanguisuga.*
- *T. rubida.*
- *T. recurva.*

17. ¿Cuál es el huésped primario de *T. protracta*?
La rata de la madera (género *Neotoma*).

18. Enumere las características de *T. protracta* que tienen significado clínico y práctico.
- *T. protracta* vive en el nido de su huésped primario, la rata de la madera.
- Cada verano los gusanos adultos se dispersan. Es durante este tiempo que las mordeduras son habituales.
- Por lo general, *T. protracta* vuela cuando la temperatura es superior a 20 °C y habitualmente no vuela más de 1,5 km. Los vuelos son, predominantemente, nocturnos.
- Los insectos son atraídos a las casas por la luz.
- La mayoría de las picaduras ocurren cuando el huésped está dormido.
- En una persona no alérgica, la picadura es indolora.
- La persona sensibilizada habitualmente se despierta con los síntomas de una anafilaxia amenazante.

19. ¿Cuál es la fuente de los antígenos de *Triatoma*?
Las secreciones de las glándulas salivales.

20. ¿En qué parte de Estados Unidos son ubicuas las hormigas de fuego?
En el sudeste de Estados Unidos y a lo largo de la costa del Golfo.

21. ¿Cuál es la característica más importante de la picadura por hormiga de fuego?
La pústula estéril.

22. Describa las reacciones alérgicas y no alérgicas a las picaduras de mosquito.
Existen 13 géneros y 150 especies de mosquitos (*Culicidae*) encontrados en Estados Unidos y Canadá. Muchas publicaciones describen reacciones locales. En unos pocos casos publicados se describieron reacciones cutáneas locales extensas, fiebre y síntomas sistémicos retardados. Dos de 3 pacientes estudiados tenían pruebas cutáneas positivas y una IgE elevada a un extracto de cuerpo entero. Con inmunodetección, se han demostrado anticuerpos IgE específicos de género y específicos de especie para *Aedes* y *Culex* en el suero de las personas sensibilizadas a mosquitos.

23. Describa los síntomas sistémicos habituales tras la picadura de himenópteros.
Las reacciones sistémicas, que ocurren hasta 4 horas después de la picadura, se definen como reacciones inmediatas. Los síntomas son generalizados y se manifiestan en sitios a distancia de la picadura. Incluyen prurito generalizado, urticaria y edema laríngeo con sensación de constricción o de globo en la garganta y de la vía respiratoria alta, broncospasmo con sibilancias y dificultad respiratoria. Otros síntomas incluyen retortijones abdominales, náuseas y/o vómito y colapso vascular.

24. ¿Qué especie de himenóptero deja el aguijón en el sitio de la picadura?
La abeja. Sin embargo, en el 4-8% de los casos, los aguijones y sacos de veneno de la avispa también se evisceran.

25. Describa las manifestaciones clínicas de las reacciones retardadas después de picaduras de himenópteros.
- Habitualmente, ocurren más de 4 horas después de la picadura.
- Hinchazón y eritema progresivos en el sitio de la picadura.
- Reacciones similares a la enfermedad del suero.
- Síndrome de Guillain-Barré.
- Glomerulonefritis.
- Síntomas similares a la gripe, incluyendo fiebre, mialgia y escalofríos, 8-24 horas después de una picadura de abeja.

PUNTOS CLAVE: ALERGIA A INSECTOS



1. Los pacientes deben llevar siempre su dispositivo Epi-Pen.
2. Se debería proporcionar a los pacientes estrategias de evitación no solamente de los insectos que pican, sino también de los triatomas.
3. Existen tres tipos de reacciones locales a las hormigas de fuego: reacciones de pápula y eritema, pústulas estériles y reacciones locales grandes.
4. Clásicamente, las abejas dejan el aguijón en el sitio de la picadura, pero en ocasiones los aguijones y sacos de veneno de la avispa también se evisceran.

26. Describa la naturaleza bioquímica de los alérgenos en las abejas, avispas y hormigas de fuego.
Los alérgenos del veneno son proteínas, y la mayoría de ellos son enzimas. Los alérgenos más importantes en la abeja son:
- APIM I, que es la fosfolipasa A2.
- APIM II, que es la hialuronidasa.

- APIM III, que es la melitina.
- APIM IV, que es la fosfatasa ácida.

27. Describa la naturaleza bioquímica y los alérgenos de las avispas.

- DOLM I, que es la fosfolipasa A.
- DOLM II, que es la hialuronidasa.
- DOLM III, que es la fosfatasa ácida.
- DOLM IV, que es el nombre común del antígeno 5.

28. Enumere los antígenos de la hormiga de fuego.

SOLI I, SOLI II y SOLI III; el antígeno SOLI II es la fosfolipasa.

29. ¿Qué pruebas están disponibles para valorar a los pacientes con un antecedente clínico de reacción sistémica a himenópteros?

Disponemos de las pruebas cutáneas y RAST para el diagnóstico. Están disponibles comercialmente preparaciones liofilizadas de abeja, avispa, avispa amarilla, tábano y avispón. El veneno de los abejorros tiene reactividad cruzada extensa con el veneno de abeja. La persona con antecedentes de reacción alérgica sistémica a abejorro puede identificarse con una prueba cutánea de abeja. Las pruebas de escarificación que utilizan concentraciones de veneno de 1 μg/ml se utilizan para la detección selectiva. Si las pruebas iniciales con escarificación son negativas con concentraciones de veneno que varían de 1 ng/ml a 1 μg/ml, se realizan pruebas cutáneas intradérmicas. Las pruebas cutáneas también deben incluir un control positivo (usando histamina) y un control negativo (diluyente).

30. Describa la sensibilidad, especificidad y aplicación clínica de las pruebas cutáneas y del RAST.

La prueba cutánea es más rápida y más sensible que la del RAST. Esta última es negativa en el 20%, aproximadamente, de los pacientes positivos por prueba cutánea. Sin embargo, en el 10% de los individuos, la prueba de RAST puede ser positiva con una prueba cutánea negativa. Se recomienda que se hagan ambos tipos de pruebas en los pacientes con una anamnesis muy sugestiva de reacción sistémica y una prueba cutánea negativa. Entre el 8 y el 25% de la gente con sensibilización a la picadura tiene pruebas cutáneas negativas con concentraciones de veneno por debajo de 14 g/ml.

31. ¿Con qué intervalo de tiempo mínimo pueden hacerse estas pruebas tras una reacción sistémica? ¿Existe un período de espera tras una reacción anafiláctica?

Las pruebas cutáneas y el RAST deberían hacerse transcurridas 2 o más semanas tras la anafilaxia. A causa del consumo de IgE específica durante los episodios de anafilaxia, estas pruebas no son fiables inmediatamente después de un episodio de anafilaxia. Si las pruebas son negativas 2 semanas después del episodio, pueden repetirse 4 semanas más tarde.

32. Describa la distribución geográfica de las hormigas de fuego importadas a Estados Unidos.

Existen dos hormigas de fuego importadas a Estados Unidos importantes; la hormiga de fuego negra (*Solenopsis richteri*), que es nativa de Argentina y Uruguay, y la hormiga de fuego roja (*Solenopsis invecta*), originalmente nativa de Argentina, Paraguay y Brasil. Históricamente, parece que han entrado en Estados Unidos a través de Mobile, Alabama. Las hormigas de fuego son comunes en el sur de Estados Unidos. Las publicaciones

recientes muestran que su hábitat se está extendiendo hacia el oeste. Recientemente, se han encontrado en Arizona, California y Nuevo México.

Kemp SF, Deshazo RD, Moffitt JE, et al: Expanding habitat of imported fire ant (*Solenopsis invicta*): A public health concern. J Allergy Clin Immunol 105:683-691, 2000.

33. Enumere los tres tipos de reacciones locales a picaduras de hormiga de fuego.

1. Reacciones de pápula y eritema.
2. Pústula estéril.
3. Reacción local grande.

34. ¿Cómo se tratan las picaduras de hormiga de fuego?

Las pústulas aparecen 24 horas después de la picadura y son patognomónicas de picadura de hormiga de fuego. No hay tratamiento conocido que pueda evitar eficazmente las pústulas o acelerar su resolución.

35. Resuma los síntomas de reacciones sistémicas a la picadura de hormiga de fuego.

Los síntomas van desde urticaria generalizada, angioedema, prurito y eritema hasta reacciones amenazantes para la vida, como broncospasmo, edema laríngeo o hipotensión. Se han comunicado reacciones tóxicas incluyendo convulsiones, mononeuritis, enfermedad del suero, síndrome nefrótico y empeoramiento de enfermedades cardiopulmonares preexistentes.

36. ¿Cuál es la frecuencia de episodios de anafilaxia tras la picadura de hormiga de fuego?

No se conoce la incidencia exacta de la anafilaxia por hormigas de fuego. Las encuestas han referido que del 0,6 al 16% de las personas que han sido picadas tiene reacciones anafilácticas. La anafilaxia puede ocurrir horas después de la picadura. Hasta la fecha, más de 80 casos de anafilaxia mortal se han atribuido a las hormigas de fuego.

37. ¿Quién está en riesgo de reacciones sistémicas por picaduras de hormiga de fuego?

Las reacciones sistémicas, habitualmente, ocurren en personas que se han sensibilizado por picaduras previas. Sin embargo, algunas personas que tienen antecedentes de picaduras por hormiga de fuego desarrollan anafilaxia tras la primera exposición. Parece que estas personas se han sensibilizado por exposición anterior al veneno de *Vespula* (avispa). La evidencia tanto clínica como de laboratorio apoya la reactividad cruzada entre el veneno de *Vespula* y *Solenopsis*.

Kemp SF, Deshazo RD, Moffitt JE, et al: Expanding habitat of imported fire ant (*Solenopsis invicta*): A public health concern. J Allergy Clin Immunol 105:683-691, 2000.

38. Describa la composición del veneno de la hormiga de fuego.

El 95% del veneno de la hormiga de fuego está compuesto de alcaloides insolubles en agua y tienen propiedades citotóxicas, hemolíticas, antibacterianas e insecticidas, y principalmente son piperidinas sustituidas en las posiciones 2 y 6. Estos alcaloides son la causa de pústulas estériles pero no inducen respuestas IgE. Las proteínas hidrosolubles del veneno de *Solenopsis invecta* contienen cuatro proteínas alergénicas mayores, SOLI I-IV. La SOLI I tiene fosfolipasa A y B, y alguna reactividad inmunológica cruzada con venenos de véspidos.

Dos tercios de las proteínas del veneno están compuestas de SOLI II, que no tiene ninguna reactividad cruzada inmunológica con otros venenos de himenópteros. El SOLI III forma

parte de las familias de antígeno 5 de las proteínas del veneno sin reactividad cruzada con el antígeno 5 de véspidos.

39. ¿Cómo se confirma la reacción al veneno de hormiga de fuego?

Los venenos comercialmente disponibles de las hormigas de fuego importadas, a diferencia de los himenópteros, contienen cantidades significativas y estables de alérgenos de veneno. La prueba cutánea, el ensayo de inmunoabsorción ligado a enzima (ELISA) y el RAST pueden utilizarse para confirmar una historia de reacción sistémica ante la hormiga de fuego importada. Varios estudios encontraron que la prueba de RAST con veneno es superior al RAST con cuerpo entero. El ELISA con el veneno tiene una sensibilidad similar.

40. Exponga el papel de la inmunoterapia en la prevención de las reacciones a la picadura de la hormiga de fuego.

La inmunoterapia con extracto de cuerpo entero de la hormiga de fuego importada se ha hecho durante los últimos 30 años inyectando una dilución de veneno de cuerpo entero semanalmente, con aumento gradual de la dosis hasta alcanzar dosis de mantenimiento de 0,5 ml de una dilución al 1:10 de un extracto 1:10 en peso/volumen de veneno de cuerpo entero. Las dosis de mantenimiento se administran cada 4-6 semanas.

41. Describa las estrategias protectoras para personas con antecedentes de sensibilización a picaduras de himenópteros.

- Evitar llevar ropa brillante y con colores claros que puedan atraer a las abejas.
- Evitar llevar perfumes y aromas.
- Llevar guantes y pantalones largos cuando se esté trabajando en el jardín.
- No beber de latas de refrescos abiertas y descubiertas dejadas al aire libre.
- Llevar zapatos, pantalones largos o pantalones holgados cuando se ande en campos de hierba.
- Utilizar insecticidas especialmente diseñados para matar himenópteros.

42. ¿Qué consejo daría a los pacientes con un antecedente de anafilaxia a *Triatoma* para minimizar la exposición a estos insectos?

Véase la tabla 14-1.

43. ¿Qué métodos pueden usarse para controlar las hormigas de fuego importadas a Estados Unidos?

- Los métodos básicos son las aplicaciones diseminadas, los tratamientos individuales de los hormigueros o ambos.
- Pueden ayudar las barreras químicas y los tratamientos en sitios concretos.
- Las aplicaciones diseminadas de un cebo que contenga un tóxico de acción lenta (hidrametilnón), que debe disolverse en una fuente de alimentación atrayente, como el aceite de soja. Las partículas de maíz que han absorbido el aceite que contiene el tóxico son un portador que facilita la diseminación.
- Como el tóxico es un producto químico de acción lenta, permite suficiente tiempo para que las hormigas obreras alimenten a la reina y a otras hormigas antes de que las obreras mueran.
- Este método consigue la eliminación final de la colonia porque la reina muere o deja de producir huevos.

44. Enumere los tres pasos más importantes en el tratamiento de la anafilaxia tras una picadura de insecto.

1. Adrenalina.
2. Adrenalina.
3. Adrenalina.

TABLA 14-1.• ESTRATEGIA PARA MINIMIZAR LA EXPOSICIÓN A TRIATOMAS

1. Atrapar al ratón de campo en la vecindad (90 metros) en instalaciones rurales y, sobre todo, en un habitáculo si se encuentra un ratón de campo.
2. Controlar los nidos de ratón de campo en áticos, sótanos y rendijas.
3. Si se encuentra un nido, atrapar el ratón, destruir el nido y tratar el área con un concentrado de malatión en emulsión al 2%.
4. Bloquear los accesos del ratón de campo a estructuras con mallas de alambre de unos 0,6 cm; controlar periódicamente.
5. Poner burletes en todas las puertas y ventanas que dan al exterior.
6. Asegurarse de que están cerradas las puertas de las mascotas sin aperturas mayores de 15 mm.
7. No poner muebles de la casa al aire libre; pueden arrastrar con ellos *Triatoma*.
8. Utilizar trampillas de cierre por gravedad en el exterior de los conductos de salida de ventiladores y aires acondicionados.
9. Mantener la iluminación de fuera de la casa al mínimo.
10. Deben cerrarse las cortinas en las habitaciones iluminadas durante la noche.
11. No utilizar trampas de insectos con luz ultravioleta.
12. Inspeccionar las zonas oscuras, tranquilas (a lo largo de los muebles bajos, detrás de las cortinas, en muebles, en armarios) semanalmente durante la estación de *Triatoma* (mitad de la primavera a mitad del otoño).
13. Inspeccionar el dormitorio. La cama debe inspeccionarse cada noche antes de retirarse a dormir. Una mosquitera (disponible en los almacenes de muebles de exterior/deportes) es el mejor dispositivo aislante y debería utilizarse siempre.
14. Excepto en los casos conocidos de infestación, los insecticidas tienen poco valor. Los niveles seguros de insecticidas residuales no previenen inmediatamente que el *Triatoma* acceda y pique.
15. No intente destruir toda la población local de ratones de campo; este abordaje es ineficaz. Considere espolvorear en la estación (primavera y otoño) de los ratones de campo con polvo de carbarilo al 2% para controlar los insectos.

45. ¿Cuánta adrenalina debe utilizarse en adultos y niños?

- En adultos, 0,3 ml de una solución al 1:1.000 en adultos.
- En niños que pesen menos de 30 kg, 0,3 ml de una solución al 1:2.000.

46. ¿Qué dispositivos que contienen adrenalina están disponibles para tratar la anafilaxia?

1. Ana-kit, que contiene una jeringa precargada con dos dosis de 0,5 ml de adrenalina al 1:1.000, junto con pastillas masticables de antihistamínicos, torniquete y una torunda de algodón con alcohol. Uno de los problemas es que, con frecuencia, los pacientes toman primero las pastillas y esperan hasta que los síntomas empeoran para utilizar la adrenalina.
2. EpiPen y EpiPen Jr, Epi-EZ-Pen y Epi-EZ-Pen Jr, que contienen 0,3 ml de adrenalina al 1:1.000 y 1:2.000 y 0,3 ml de adrenalina al 1:1.000 y 1:2.000, respectivamente. Estos dis-

positivos son más fáciles de usar y prácticos, sin embargo, sólo tienen una dosis. (*N. T.*: En España, el equivalente al EpiPen disponible comercialmente es Adreject adultos® y Adreject junior®, de ALK-Abelló, que contienen, respectivamente, una dosis fija precargada de 0,3 y 0,15 ml de una solución de adrenalina al 1:1.000.)

3. Otros dispositivos disponibles incluyen min-I-Jet, Anahelp y Fastjekt.

47. ¿Cómo se instruye al paciente sobre el uso de EpiPen y Epi-EZ-Pen?

A todos los pacientes se les debe enseñar a usar EpiPen y Epi-EZ-Pen, que incluye un dispositivo de prueba. Se debe instruir al paciente para que no se equivoque y utilice la jeringa de

TABLA 14-2.• SEIS PASOS EN EL TRATAMIENTO DE LA ANAFILAXIA POR PICADURA DE INSECTO
1. Debe administrarse adrenalina acuosa al 1:1.000 (1 mg/ml) por vía intramuscular en dosis de 0,01 mg/kg de peso corporal hasta el máximo de 0,3 ml. Si se produce hipotensión, reducir la dosis a (1-5,4 μg/kg) utilizando una preparación de 1:10.000 (0,1 mg/ml), que puede administrarse mediante inyección intravenosa.
2. Habitualmente, se administra un antihistamínico H_1 parenteral, por lo general difenhidramina. Debe disuadirse el uso de antihistamínicos como el único tratamiento de la urticaria y angioedema cutáneo, lo que parece haberse hecho una práctica habitual en muchos departamentos de urgencia. La adrenalina debe usarse en las formas más leves de anafilaxia y es muy eficaz para revertir el picor y la urticaria.
3. La combinación de antihistamínicos H_1 y H_2 puede ser más eficaz en el tratamiento y la prevención de las disminuciones en la presión sanguínea diastólica inducidas por histamina.
4. Los glucocorticoides deben utilizarse sistémicamente. Su uso regula al alza los receptores beta y también interfiere con el metabolismo del ácido araquidónico, con una disminución en la síntesis de leucotrienos y prostaglandinas. Así mismo, su uso puede ser eficaz para prevenir las reacciones de fase tardía. Debe informarse a los pacientes sobre los riesgos potenciales del uso parenteral de los esteroides, incluyendo necrosis avascular de la cabeza del fémur, que podría ocasionar su sustitución.
5. Debe administrarse glucagón intravenoso en dosis de 504 μg/kg en bolo intravenoso para el tratamiento de la anafilaxia en los pacientes que están tomando betabloqueantes, porque no suelen responder a las dosis habituales de adrenalina. La hipotensión persistente puede responder a glucagón intravenoso, que tiene la propiedad singular de activar la adenilato ciclasa independientemente de los receptores beta, dando lugar a un aumento del adenosinmonofosfato cíclico (AMPc) intracelular. Sin embargo, por su propiedad vasodilatadora, a veces puede dar lugar a hipotensión.
6. Después de la desaparición de estos síntomas, se puede dar de alta a los pacientes cuyas únicas manifestaciones hayan sido urticaria y angioedema cutáneo. Se les debe recetar un dispositivo de adrenalina e instruirles en cómo usarlo en caso de recidiva de los síntomas, dada la naturaleza bifásica de las reacciones anafilácticas. Los pacientes que tienen broncospasmo o hipotensión significativos o que viven en zonas alejadas de una asistencia médica deben ser ingresados en el hospital o mantenerse en observación durante 8-12 horas antes de ser dados de alta.

prueba cuando se trate de la anafilaxia. El farmacéutico también debería entrenar a los pacientes. Se han notificado fallecimientos como resultado del desconocimiento del uso de EpiPen por los pacientes. Se debe aconsejar a los pacientes que lleven el dispositivo de adrenalina consigo todo el tiempo. Los dispositivos deben guardarse a temperatura ambiente y protegerse de la exposición a la luz solar.

48. Describa el tratamiento paso a paso de la anafilaxia tras la picadura de insecto.

La tabla 14-2 expresa los seis pasos en el tratamiento de la anafilaxia por picadura de insecto. Además, se deberían dar instrucciones por escrito a todos los pacientes sobre la evitación de insectos, prescripciones de adrenalina con varios repuestos, instrucciones de cómo usarla, así como remitirlos a los farmacéuticos para que les entrenen en su uso. Deberían ser remitidos al alergólogo para la valoración de seguimiento.

49. ¿Está indicada la inmunoterapia en niños con una historia de urticaria como única manifestación de reacción sistémica a picaduras de himenópteros?

No. Para contestar a esta pregunta y a cuestiones similares, se diseñó un estudio de la evolución natural en la Johns Hopkins University. Doscientos cuarenta y dos niños de 3-16 años de edad, cuyas únicas reacciones eran reacciones generalizadas leves (edema cutáneo y urticaria, o una de las dos), fueron distribuidos al azar en dos grupos. Un grupo (68 niños) recibió inmunoterapia con veneno. El segundo grupo (174 niños) no recibió tratamiento. Solamente en 1 de 84 picaduras (1,2%) en niños que recibieron inmunoterapia con veneno se produjo una reacción sistémica leve. Dieciocho (9,2%) de 196 picaduras en los niños no tratados provocaron reacciones sistémicas; ninguna de esas reacciones fue más grave que las reacciones originales a la picadura. El estudio concluyó que la inmunoterapia ofrecía poco beneficio médico.

50. ¿Existe alguna indicación para evaluación e inmunoterapia ante una reacción local grande tras una picadura de himenóptero?

En la mayoría de los pacientes que tienen reacciones locales grandes como única manifestación después de una picadura, son demostrables anticuerpos IgE específicos para el veneno. Un grupo muy pequeño de estos pacientes desarrolla anafilaxia tras picaduras posteriores; por lo tanto, las pruebas cutáneas o el RAST y la inmunoterapia no están indicados.

51. ¿Cuán efectiva es la inmunoterapia para himenópteros?

- La tasa de protección varía, dependiendo de la dosis de mantenimiento y de si la inmunoterapia es para avispas o para abejas.
- Con una dosis de mantenimiento habitual de 100 µg, el 98% de los adultos y niños con inmunoterapia a avispas tiene protección clínica.
- Se ha publicado que la protección clínica para abejas es del 80%.
- La protección clínica se reduce con dosis de mantenimiento menores. Con una dosis de mantenimiento de 50 µg, la protección clínica en adultos, tras una provocación con picadura, se reduce hasta el 79%.

52. ¿Cuándo puede interrumpirse la inmunoterapia de himenópteros de forma segura?

La decisión de continuar o interrumpir la inmunoterapia debe individualizarse.

- La reacción por picadura repetida se observa en el 22% de los pacientes que dejaron de administrarse inmunoterapia después de 1-2 años.
- El riesgo de una reacción alérgica descendió del 50-60% al 2% en pacientes con terapéutica de mantenimiento.

- El riesgo de reacción a picaduras sigue siendo inferior al 10% en los primeros pocos años después de interrumpir la inmunoterapia con veneno 5 o más años de duración.
- La prueba cutánea negativa y las provocaciones *in vivo* con picaduras no son predictores absolutos de la ausencia de reacción sistémica por picadura en el campo.
- Una nueva encuesta indica una probabilidad mantenida de reacciones del 10% cada vez que el paciente es picado, con un riesgo acumulado del 20% o superior pasados más de 10-20 años de la interrupción de la inmunoterapia.
- Se notificó que la frecuencia de reacción en el primer lustro tras la interrupción de la inmunoterapia no difería de la frecuencia que ocurría en los pacientes en el segundo lustro tras la interrupción de la inmunoterapia.
- En una encuesta sobre 113 pacientes, se notificó que el riesgo acumulado de una reacción sistémica sobre un período de 7 años tras la interrupción de la inmunoterapia fue del 14,2% y alcanzó el 16,2% a los 10 años de haber interrumpido el tratamiento.

Golden DBK, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM: Survey of patients after discontinuing venom immunotherapy J Allergy Clin Immunol 105:385-390, 2000.

53. ¿Hasta qué punto es segura la inmunoterapia con himenópteros?

Las reacciones sistémicas ocurren durante la inmunoterapia con veneno. Hasta el 12% de las personas con inmunoterapia de veneno tienen reacciones alérgicas durante el tratamiento, lo mismo en dosis crecientes que durante el mantenimiento. Las reacciones sistémicas son más frecuentes con inmunoterapia de abeja y de avispa.

54. ¿Qué precauciones de seguridad deberían tomarse durante la inmunoterapia con veneno?

- Se debe advertir a los pacientes que permanezcan en la clínica durante 30 minutos tras la inyección.
- Los pacientes deben sentarse en una zona visible de la clínica bajo supervisión.
- Los pacientes deben evitar utilizar el baño después de recibir la dosis, porque si desarrollan reacciones importantes y se desmayan pueden no estar accesibles para el tratamiento.
- Se debe aconsejar a los pacientes que lleven su dispositivo de adrenalina cuando acudan a recibir inmunoterapia.

55. ¿Cuáles son las indicaciones de inmunoterapia con veneno?

Los **adultos** que han tenido reacción sistémica, incluyendo urticaria, angioedema cutáneo, síntomas respiratorios y colapso cardiovascular con pruebas cutáneas o RAST positivos.

Los **niños** con síntomas respiratorios y colapso cardiovascular.

56. ¿Debe individualizarse la decisión de administrar inmunoterapia con veneno?

Sí. La decisión debe tomarse teniendo en cuenta muchos factores, incluyendo consideraciones médicas, financieras y logísticas.

57. ¿Está disponible la inmunoterapia para *Triatoma*?

La inmunoterapia eficaz para anafilaxia inducida por *T. protracta* se ha referido en 5 pacientes que fueron tratados con una dosis de mantenimiento de 1.000 unidades, desarrollada por Saxon e investigadores en UCLA. Los 5 pacientes mostraron una protección excelente en 28 a 33 semanas de tratamiento ante las provocaciones con picadura. Todos los pacientes tuvieron una reacción local similar a una reacción de prueba cutánea durante las provocaciones de picadura. La reactividad cutánea no se perdió aunque el paciente mostrara una protección excelente sin reacciones sistémicas tras las provocaciones con picadura.

El antígeno estandarizado se desarrolló con un análisis de inhibición de RAST, que se definió como la cantidad de antígeno que inhibía el 50% de la unión máxima de 10 µl del suero de referencia, e igual a 0,4 unidades. Los antígenos se extrajeron de las glándulas salivales de las colonias de *Triatoma*.

Rohr AS, Marshall NA, Saxon A: Successful immunotherapy for *Triatoma protracta*-induced anaphylaxis. J Allergy Immunol 73:369-375, 1984.

PÁGINA WEB



Asthma and Allergy Foundation of America: www.aafa.org

BIBLIOGRAFÍA

1. Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW, et al (eds): Middleton's Allergy: Principles and Practice, 6th ed. St. Louis, Mosby, 2003.
2. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology: Allergy and Immunology Medical Knowledge Self-assessment Program, 3rd ed. American Academy of Allergy, Asthma and immunology, American College of Physicians, 2003.
3. Golden DBK: Epidemiology of allergy to insect venoms and stings. Allergy Proc 10:103–107, 1989.
4. Golden DBK, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM: Survey of patients after discontinuing venom immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 105:385–390, 2000.
5. Golden DBK, Hamilton R, Lictenstein LM: Insect sting allergy with negative venom skin test responses. J Allergy Clin Immunol 107:897–901, 2001.
6. Kemp SF, Deshazo RD, Moffitt JE, et al: Expanding habitat of imported fire ant *(Solenopsis invicta)*: A public health concern. J Allergy Clin Immunol 105:683–691, 2000.
7. Reisman RE: Studies of the natural history of insect sting allergy. Allergy Proc 10:97–101, 1989.
8. Rohr AS, Marshall NA, Saxon A: Successful immunotherapy for *Triatoma protracta*-induced anaphylaxis. J Allergy Immunol 73:369–375, 1984.

HIPERSENSIBILIDAD A FÁRMACOS Y ALERGIA

Bruce T. Ryhal, M.D.

1. ¿Cuál es la diferencia entre hipersensibilidad a fármacos y reacción adversa medicamentosa?

La hipersensibilidad a fármacos se refiere, habitualmente, a una reacción de hipersensibilidad a fármacos de mecanismo inmunológico (RHFI). Las RHFI constituyen un subgrupo de una categoría amplia de reacciones adversas medicamentosas (RAM). La mayoría de las RAM no son respuestas de hipersensibilidad, sino que representan un efecto indeseable, una sobredosis, una interacción fármaco-fármaco, u otro efecto relacionado con la dosis o la farmacología del medicamento. Las RHFI difieren de las reacciones de intolerancia a fármacos o de las idiosincrásicas, que están mediadas por respuestas no inmunitarias de la fisiología o del metabolismo. Catalogar una reacción por fármacos como una posible respuesta de hipersensibilidad permite orientar los planes para el diagnóstico y el tratamiento ulteriores de los pacientes afectados.

2. ¿Qué características clínicas importantes ayudan a definir una RHFI?

- Los síntomas y signos deberían corresponder con posibles mecanismos de daño inmunológico.
- En general, la reacción no ocurre inmediatamente después de una primera exposición a la medicación, porque no suele existir memoria inmunológica específica para el fármaco antes de la primera administración de éste.
- La reacción debería manifestarse de nuevo con la reexposición al fármaco, y la respuesta desencadenada en la segunda exposición típicamente debería ser de comienzo más rápido.
- El fármaco implicado debería tener una estructura química capaz de suscitar una respuesta inmunitaria.
- Dado que la inmunidad es variablemente específica, la reacción no debería ser un efecto farmacológico universal y dependiente de la dosis del fármaco.

Bernstein IL, Gruchalla RS, Lee RE et al (eds): Disease management of drug hypersensitivity: A practice parameter. Ann Allergy Asthma Immunol 83:665-700, 1999.

3. ¿Existe una distinción entre alergia medicamentosa e hipersensibilidad a fármacos?

La *alergia medicamentosa* tiene tal variedad de significados, dependiendo del contexto, que algunos autores han sugerido abandonar el uso médico del término. En los libros de texto de alergia e inmunología, alergia habitualmente significa hipersensibilidad mediada por IgE, o de tipo inmediato. En muchos textos y revistas de medicina general, *alergia medicamentosa* puede ser sinónimo de *hipersensibilidad a fármacos*. En las historias clínicas de las instituciones, habitualmente se utiliza el término *alergia medicamentosa* para casi cualquier RAM. Para los legos, la palabra «alergia» puede denotar muchos tipos de reacciones indeseables reales o sospechadas. En este capítulo se aplican las definiciones más precisas de la especialidad (fig. 15-1). Estas distinciones no son meramente académicas, sino que pueden tener consecuencias para la valoración clínica y el tratamiento.

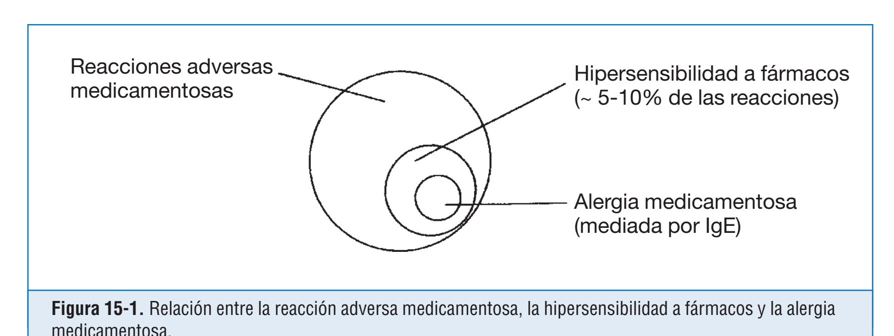


Figura 15-1. Relación entre la reacción adversa medicamentosa, la hipersensibilidad a fármacos y la alergia medicamentosa.

4. **¿En qué difieren las reacciones anafilactoides de las reacciones anafilácticas?**
Las **reacciones anafilácticas** implican la desgranulación de mastocitos y/o basófilos mediadas por la IgE específica, con liberación de mediadores. Los hallazgos clínicos incluyen urticaria, angioedema, broncospasmo e hipotensión. Las **reacciones anafilactoides** pueden simular clínicamente una anafilaxia e implican a los mastocitos, pero no a la IgE específica y, por lo tanto, no son verdaderas alergias a fármacos. Los episodios anafilactoides pueden ocurrir tras una primera exposición al fármaco.

5. **¿Cuál es la diferencia entre desensibilización y una provocación graduada?**
A fin de desensibilizarse, un paciente debe mostrar evidencia, habitualmente con una prueba cutánea positiva, de una sensibilización previa. La **desensibilización**, por lo tanto, se aplica con más precisión a la reducción de la hipersensibilidad mediada por la IgE. La **provocación graduada** es el término utilizado para describir la práctica de administración de dosis crecientes de un fármaco a un paciente de quien se sospecha algún otro tipo de reacción adversa al fármaco. Sin embargo, recientemente se está utilizando el término desensibilización para denotar una forma de provocación graduada (como en la desensibilización al ácido acetilsalicílico) implicando procesos fisiológicos que podrían no incluir a la IgE.

6. **¿Qué mecanismos de daño inmunológico se han asociado con la hipersensibilidad a fármacos?**
La clasificación de Gell y Coombs de la hipersensibilidad humana proporciona modelos para entender las reacciones inmunológicas. Las reacciones de **tipo I** están mediadas por la IgE y constituyen una respuesta de hipersensibilidad inmediata. La hipersensibilidad de **tipo II** implica citotoxicidad mediada por anticuerpos. Las reacciones por inmunocomplejos se denominan de **tipo III**. La inmunidad celular produce hipersensibilidad de **tipo IV**. En la mayoría de las RHFI, el mecanismo exacto de afectación del sistema inmunitario no se conoce del todo, y algunas reacciones a fármacos pueden implicar múltiples vías.

7. **Describa la patogenia de las reacciones de hipersensibilidad de tipo I.**
Las reacciones de hipersensibilidad de tipo I son verdaderas alergias a fármacos. Están suscitadas por la unión de alguna forma del fármaco a la IgE específica unida a los receptores Fcε de los mastocitos. Ocurre una desgranulación y activación del mastocito con liberación de histamina y otros mediadores de la inflamación, preformados o de nueva síntesis.
Los hallazgos clínicos incluyen urticaria, angioedema, broncospasmo y anafilaxia.

8. **Describa el mecanismo propuesto para las reacciones de tipo I.**
El mecanismo propuesto implica un proceso de pasos múltiples. El primer paso es un período de exposición al fármaco de manera que es probable que favorezca una respuesta Th2 y la pro-

ducción de IgE. Durante este período, el fármaco penetra en la célula apropiada presentadora de antígeno (CPA) para ser procesado. Los fármacos proteicos de peso molecular elevado pueden procesarse directamente, mientras que los de peso molecular bajo habitualmente requieren una haptenización a proteínas y péptidos para ser reconocidos como antigénicos (o alergénicos). En el compartimento endosómico de la CPA, los fragmentos fármaco-péptido se unen a moléculas de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) de nueva formación y se transportan a la superficie celular. Los complejos CMH-antígeno en la superficie celular se presentan junto con moléculas coestimuladoras de las CPA a los linfocitos T CD4+, que producen citocinas, como interleucina (IL)-4, que estimulan la producción de IgE por los linfocitos B.

9. Proporcione ejemplos de agentes que puedan producir reacciones de tipo I.

Los betalactámicos, como la penicilina, que pueden unirse con proteínas humanas y crear haptenos alergénicos, son la causa más habitual de la hipersensibilidad de tipo I a fármacos. Otros fármacos que pueden producir este tipo de reacción incluyen proteínas, generalmente de peso molecular grande, como:

- Globulina antitimocito.
- Quimiopapaína.
- Antisuero heterólogo.
- Insulina.
- Protamina.
- Factores recombinantes estimuladores de colonias de granulocito-macrófago (GM-CSF).
- Estreptocinasa.
- Toxoide tetánico.

10. Describa el mecanismo de reacción de hipersensibilidad de tipo II.

La toxicidad debida a la hipersensibilidad de tipo II está producida por anticuerpos dirigidos contra antígenos sobre o cerca de la superficie celular. Son necesarios anticuerpos específicos para iniciar esta forma de reacción citotóxica, pero en contraste con las reacciones de tipo I, los anticuerpos típicamente son de la clase IgG o IgM.

11. Proporcione ejemplos de reacciones de tipo II.

Un ejemplo importante de las reacciones de tipo II es la anemia hemolítica Coombs-positiva, en la que la exposición a penicilina da lugar a la producción de anticuerpos dirigidos contra la penicilina que reviste los eritrocitos, produciendo lisis de las células. Otros ejemplos son:

- Granulocitopenia debida a fenotiazinas y sulfamidas.
- Trombocitopenia inducida inmunológicamente por sulfamidas, quinidina o heparina.
- Nefritis intersticial inducida por meticilina.
- Anemia hemolítica inmunitaria inducida por metildopa.

12. ¿Qué determina las manifestaciones clínicas de las reacciones de tipo II?

Las manifestaciones clínicas de las reacciones de tipo II dependen, en gran medida, de la célula diana que esté implicada.

13. Describa las características clínicas y anatomopatológicas de las reacciones de hipersensibilidad de tipo III.

La hipersensibilidad de tipo III implica el daño que resulta del depósito de inmunocomplejos en los tejidos y en los vasos sanguíneos. Habitualmente, los anticuerpos son de la clase IgG o IgM y surgen con la exposición continuada al fármaco. Se crean complejos antígeno-anticuerpo que pueden activar el complemento.

14. Proporcione ejemplos de una reacción de tipo III.

Medicamentos como el antisuero heterólogo y otras proteínas con una semivida larga en el organismo pueden suscitar reacciones de tipo III. Las manifestaciones clínicas se parecen típicamente a la enfermedad del suero (exantema cutáneo, fiebre, linfadenopatía y artralgias) y ocurren entre 1 y 3 semanas después de la administración del fármaco. Se han asociado la penicilina y el cefaclor con la enfermedad de tipo enfermedad del suero, aunque el mecanismo de este síndrome parece ser más complejo y, en el caso del cefaclor, parece no implicar reacciones significativas antígeno-anticuerpo.

15. Describa la patogenia propuesta de la reacción de hipersensibilidad de tipo IV.

En la hipersensibilidad de tipo IV, o hipersensibilidad retardada, la citotoxicidad mediada por células es responsable de diversos síntomas clínicos. Los linfocitos T CD4+ y también los CD8+ median en las respuestas de tipo IV. Los mecanismos propuestos implican la unión de los haptenos del fármaco a proteínas intracelulares o extracelulares para la presentación mediante moléculas del CMH a linfocitos T específicos del fármaco. La liberación subsiguiente de citocinas por los linfocitos T, junto con la producción de otros mediadores de citotoxicidad, crean la respuesta inflamatoria que se observa en situaciones como las dermopatías por hipersensibilidad de tipo retardado. Los subtipos de la respuesta de hipersensibilidad retardada pueden ser responsables de diversas RHFI, incluyendo erupciones eritematosas (morbiliformes), maculopapulares, exantemas pustulosos y algunas reacciones ampollosas.

16. Proporcione ejemplos de una reacción de tipo IV.

Los ejemplos de hipersensibilidad retardada incluyen dermatitis de contacto inducida por:

- Etilendiamina.
- Neomicina.
- Anestésicos tópicos.
- Antihistamínicos tópicos.
- Glucocorticoides tópicos.

Pichler WJ: Delayed drug hypersensitivity reactions. Ann Intern Med 139:683-693, 2003.

17. ¿Qué mecanismos de hipersensibilidad a fármacos existen, además de los de la clasificación de Gell y Coombs?

Se han propuesto múltiples mecanismos para explicar el hecho de que muchas de las reacciones a fármacos en las que se sospechan características inmunológicas no encajan en ninguna de las clasificaciones de tipo I a IV.

El sistema inmunitario innato, que tiene menos especificidad, puede potenciar algunas reacciones a fármacos y puede no necesitar la exposición previa a éstos o a sus metabolitos para activarse. El sistema innato tiene un patrón de reconocimiento de receptores que protegen al cuerpo frente a un amplio rango de sustancias ajenas con ciertas estructuras características. Se ha propuesto que la inmunidad innata activada por un proceso infeccioso concomitante, como una enfermedad vírica, puede modular la respuesta inmunológica a fármacos.

Los síntomas que simulan la autoinmunidad sistémica, como el síndrome de tipo lupus inducido por procainamida, representan otra vía de daño. Una forma autoinmunitaria de hepatitis se asocia con autoanticuerpos anticitocromo P450 inducidos por fármacos como el halotano.

Algunos fármacos no peptídicos, como la penicilina y el sulfametoxazol, pueden presentarse a los linfocitos T mediante asociación con el CMH independientemente de un proceso covalente, pero el significado clínico preciso de este hallazgo todavía está en investigación.

18. Describa los métodos más importantes para llegar a un diagnóstico clínico de sospecha de reacción de hipersensibilidad a fármacos.

La historia clínica y la exploración física son los instrumentos más importantes para llegar al diagnóstico de RHFI. A menudo existe confusión cuando se han administrado muchos fármacos y ha habido una reacción. Debería realizarse una lista completa de todas las medicaciones tomadas por el paciente y el tiempo y las fechas de administración. También habría que recabar información sobre las reacciones anteriores del paciente y sobre cualquier exposición previa a los medicamentos bajo sospecha. Es importante el conocimiento de la farmacología y de los efectos secundarios de los fármacos, así como el riesgo general de hipersensibilidad para cada fármaco. Debería determinarse el riesgo individual de un paciente respecto a la hipersensibilidad al fármaco, y excluir las causas alternativas, como la infección. La exploración física puede ayudar a definir el tipo de reacción, que a continuación debe correlacionarse con el curso cronológico de la administración de los diversos fármacos para sugerir una causa y un mecanismo plausibles. Para la mayoría de las reacciones a fármacos el número de pruebas diagnósticas disponibles es limitado.

19. ¿Quién tiene riesgo de presentar hipersensibilidad a fármacos?

Varias categorías de pacientes pueden tener un riesgo mayor de hipersensibilidad a fármacos. Los ancianos son más susceptibles a las reacciones adversas medicamentosas en general, y la probabilidad de adquirir problemas autoinmunitarios es mayor en las mujeres es que en los hombres. Los pacientes que han tenido reacciones inmunológicas previas a uno o más fármacos pueden tener mayor riesgo, especialmente si han reaccionado a una medicación de composición química similar. Los pacientes de riesgo elevado pueden mostrar variaciones genéticas en las enzimas que metabolizan los fármacos. Los pacientes con infecciones víricas concomitantes tienen mayor probabilidad de desarrollar hipersensibilidad. Un ejemplo frecuente es el exantema morbiliforme que se observa a menudo en pacientes con mononucleosis a los que se les administra amoxicilina. Los pacientes con sida también tienen mayor número de reacciones cutáneas morbiliformes inducidas por fármacos, que ocurren típicamente de 1 a 2 semanas después del tratamiento con el fármaco, y especialmente con sulfamidas. La atopia, por sí sola, no parece ser un factor de riesgo de sensibilización a fármacos no proteicos.

Strom BL, Schinnar R, Apter AJ: Absence of cross-reactivity between sulfonamide antibiotics and sulfonamide nonantibiotics. N Engl J Med 349:1628-1635, 2003.

20. ¿Cómo afecta el método de administración al riesgo de reacciones de hipersensibilidad?

La administración tópica es la que con mayor probabilidad origina una sensibilización; la ingestión oral es la que causa menos reacción inmunológica, y la administración parenteral comporta un riesgo intermedio de sensibilización.

21. Nombre los síndromes dermatológicos que pueden ocurrir en una hipersensibilidad a fármacos.

Las reacciones a fármacos comúnmente vienen anunciadas por cambios cutáneos, en parte porque son más observables y en parte porque la piel es un órgano metabólica e inmunológicamente activo. Los síntomas clínicos incluyen:

- Vasculitis cutánea.
- Eccema.
- Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica.
- Eritema nudoso.
- Eritrodermia (dermatitis descamativa).

- Exantemas fijos por fármacos.
- Erupciones liquenoides.
- Exantemas morbiliformes.
- Reacciones fotoalérgicas.
- Urticaria/angioedema.

Beltrani VS: Cutaneous manifestations of adverse drug reactions. Immunol Allergy Clin North America 18:867-895, 1998.

22. ¿Cuáles son las causas y las características de la urticaria inducida por fármacos?

La urticaria inducida por fármacos se debe a la liberación de mediadores del mastocito y ocurre más a menudo por una reacción de hipersensibilidad de tipo I, aunque también pueden ocasionar este síndrome las reacciones de tipo III y las seudoalérgicas. Habitualmente, las lesiones son pápulas eritematosas pruriginosas que palidecen a la presión. Las lesiones son evanescentes y suelen desaparecer y/o reaparecer a las 24 horas. El angioedema, o inflamación del tejido blando, puede ocurrir con una reacción urticarial y, cuando está presente, es visible más a menudo en la cara y en la zona perioral. La liberación sistémica intensa de mediadores del mastocito da lugar a anafilaxia; así pues, las reacciones urticariales son bastante preocupantes.

23. Proporcione ejemplos de fármacos que pueden producir urticaria.

Los ejemplos de medicaciones que con probabilidad inducen urticaria incluyen muchos de los fármacos que producen la hipersensibilidad de tipo I. El ácido acetilsalicílico y los fármacos relacionados pueden producir exantema urticarial, presumiblemente a través de mecanismos de leucotrienos que no implican una inmunidad específica.

24. Describa las características clínicas de las reacciones morbiliformes inducidas por fármacos.

Las reacciones morbiliformes inducidas por fármacos figuran entre las más frecuentes de todas las reacciones a fármacos. Los exantemas morbiliformes empiezan típicamente en el tronco como pequeñas áreas maculopapulares que palidecen a la presión y pueden extenderse a los miembros. A menudo no afectan a las palmas y las plantas. El picor es variable, y las lesiones pueden hacerse confluentes. El exantema habitualmente se desarrolla de 1-3 semanas después de comenzar un fármaco, y rara vez se sospecha de las medicaciones que se han utilizado durante algún tiempo (meses o años).

25. ¿Cómo se tratan las reacciones morbiliformes?

Algunas de estas reacciones pueden resolverse a pesar de continuar administrando el fármaco, pero esta actitud no está exenta de riesgos porque alguna de las reacciones más serias puede tener una apariencia inicial morbiliforme. La mayoría de los casos se resuelven con tratamiento sintomático y dejando de administrar el fármaco.

26. ¿Cómo se relacionan el eritema multiforme, el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) con la hipersensibilidad a fármacos?

Las tres enfermedades comparten ciertas características clínicas y patológicas. Del 10 al 20% de los casos de **eritema multiforme** se atribuye a reacciones a fármacos. El eritema multiforme puede empezar al poco tiempo de la administración del fármaco y se manifiesta con lesiones eritematosas en diana con una ampolla central. Las lesiones individuales no palidecen, tienen diversas configuraciones y persisten en una localización específica durante 1 semana o más en vez de aparecer en distintos sitios, como las lesiones de urticaria, en las

24 horas. El eritema multiforme mayor implica múltiples superficies mucosas además de la piel y se manifiesta con más síntomas sistémicos.

Los pacientes con **síndrome de Stevens-Johnson** tienen máculas purpúricas y ampollas que predominan en el tronco y en la cara.

La **NET** se manifiesta con fiebre, eritema difuso y edema que da lugar a formación diseminada de ampollas con despegamiento de la piel. Se piensa que los fármacos producen la mayoría de los casos de NET, y se ha propuesto un mecanismo inmunológico como responsable de ésta, la apoptosis del queratinocito mediada por Fas (CD95) y su ligando (FasL).

Roujeau JC, Stern RC: Severe adverse cutaneous reactions to drugs. N Engl J Med 331: 1272-1285, 1994.

27. ¿Qué medicaciones pueden asociarse con estas tres reacciones?

- Alopurinol.
- Anticonvulsivos.
- Barbitúricos.
- Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).
- Penicilinas.
- Sulfamidas.

28. ¿En qué difiere la eritrodermia producida por fármacos de la NET?

La eritrodermia inducida por fármacos puede confundirse con una NET pero habitualmente es una enfermedad menos grave. En el síndrome eritrodermia hay un eritema difuso con descamación y exfoliación, aunque no se encuentra el desprendimiento de todo el grosor de la epidermis. Muchos fármacos, incluyendo la vancomicina, sulfamidas y penicilinas, pueden producir dermatitis exfoliativa. La eritrodermia se ha denominado síndrome del hombre rojo, aunque el término «hombre rojo» también se utiliza para describir el enrojecimiento histamínico inmediato y transitorio producido en algunos pacientes por la inyección intravenosa de vancomicina. En contraste con la NET, la eritrodermia puede responder al tratamiento con glucocorticoides.

29. ¿Qué son los exantemas fijos medicamentosos?

Los exantemas fijos medicamentosos son pápulas y placas bien circunscritas, eritematosas, que recurren en el mismo sitio cada vez que se administra el fármaco. Habitualmente, las lesiones se encuentran alrededor de las áreas oral, anal y genital, y a menudo pueden observarse menos de 8 horas después de la readministración de un fármaco. Pueden ser pruriginosas o producir una disestesia quemante. La recurrencia característica en un sitio específico sugiere memoria inmunológica, quizá relacionada con los linfocitos T de la piel.

30. ¿Qué fármacos pueden producir exantemas fijos?

- Paracetamol.
- Barbitúricos.
- AINE.
- Anticonceptivos.
- Fenolftaleína.
- Sulfamidas.

31. Describa las características del eccema alérgico producido por fármacos.

El síndrome clínico de eccema inducido por fármacos ocurre más habitualmente ante la administración tópica de un fármaco, aunque la administración sistémica puede producir algunos casos. El eccema consiste en disrupción de la piel con diversos grados de eritema, vesiculación, descamación y engrosamiento.

PUNTOS CLAVE: HIPERSENSIBILIDAD/ALERGIA MEDICAMENTOSA



1. Una reacción a fármacos que tiene memoria, especificidad y un mecanismo plausible de daño inmunológico es sugestiva de una reacción de hipersensibilidad a fármaco mediada inmunológicamente (RHFI).
2. El paso más importante es una historia clínica concienzuda para determinar la causa de una reacción de hipersensibilidad/alergia sospechada a un fármaco.
3. La disponibilidad de pruebas es muy limitada para la mayoría de las reacciones en que se sospecha de hipersensibilidad a fármacos.
4. El tratamiento de una RHFI casi siempre implica la interrupción del fármaco bajo sospecha.

32. ¿Cuántos fármacos producen eccema?

Muchos fármacos pueden producir dermatitis de contacto con eccema tras la administración tópica, presumiblemente mediante un mecanismo de hipersensibilidad de tipo IV. Las medicaciones que pueden producir eccema mediante administración sistémica incluyen penicilina, bleomicina y oro.

33. ¿Se asocian las erupciones liquenoides con hipersensibilidad a fármacos?

Las erupciones liquenoides por fármacos son exantemas que, desde el punto de vista clínico, se asemejan al liquen plano. Las lesiones inducidas por fármacos están bien circunscritas, con pápulas violáceas o rojas y descamación ocasional. Pueden aparecer después de varios meses de administración del fármaco.

34. ¿Qué fármacos se han asociado con erupciones liquenoides?

- Antipalúdicos.
- Betabloqueantes.
- Captopril.
- Dapsona.
- Furosemida.
- Oro.
- Metildopa.
- Penicilamina.
- Sildenafilo.
- Tiazidas.

35. ¿Está implicada la sensibilidad a fármacos en las respuestas fotoalérgicas?

Los exantemas inducidos por la luz pueden ser de varios tipos. La dermatitis fotoirritativa o fototóxica no tiene una etiología inmunológica y habitualmente ocurre rápidamente tras la administración del fármaco seguida de la exposición al sol. Ejemplos de fármacos fototóxicos incluyen tetraciclinas, fenotiazinas y AINE. Una respuesta fotoalérgica, que ocurre tras un período de sensibilización, a menudo es de comienzo tardío y se asemeja a una dermatitis de contacto.

36. Proporcione ejemplos de reacciones fotoalérgicas.

Los agentes incluyen reacciones cutáneas pruriginosas, inflamatorias, observadas en las zonas expuestas a la luz tras la administración de medicamentos como:

- Fluoroquinolonas.
- Griseofulvina.
- Fenotiazinas.
- Sulfamidas.
- Tiazidas.

37. ¿Qué síndromes sistémicos se asocian con hipersensibilidad a fármacos?

La **anafilaxia** puede verse tras la exposición a un fármaco y es un síndrome sistémico que consiste en urticaria, broncoconstricción e hipotensión. La anafilaxia verdadera se debe a una reacción de hipersensibilidad de tipo I y habitualmente ocurre en minutos (rara vez horas) de la exposición al fármaco.

Los **síndromes de tipo lupus sistémico inducidos por fármacos** pueden ocurrir tras el uso de hidralazina o procainamida. Los síntomas clínicos se resuelven rápidamente cuando se dejan de administrar estas medicaciones.

Las **diversas formas de vasculitis** pueden ocurrir por hipersensibilidad a fármacos y pueden ser sistémicas o limitadas a la piel. La vasculitis urticarial inducida por fármacos es similar en apariencia a la urticaria, pero las lesiones cutáneas son más persistentes. Los fármacos también pueden causar el síndrome de vasculitis por hipersensibilidad, que afecta a las vénulas poscapilares y producen pápulas purpúricas que no palidecen (púrpura palpable), que son más numerosas en las extremidades inferiores. La púrpura de Schönlein-Henoch también puede estar desencadenada por medicamentos.

38. ¿Qué fármacos pueden asociarse con vasculitis?

- Amiodarona.
- Factor estimulador de colonias del granulocito.
- Penicilinas.
- Propiltiouracilo.
- Sulfamidas.
- Tiazidas.

39. ¿Producen los fármacos reacciones de hipersensibilidad que afectan predominantemente a un solo sistema orgánico?

Los sistemas orgánicos aislados distintos de la piel pueden ser el foco principal de las reacciones de hipersensibilidad a fármacos. En la tabla 15-1 se enumeran ejemplos seleccionados.

40. ¿Qué tipos de pruebas diagnósticas están disponibles para evaluar las reacciones a fármacos?

En la mayoría de las RHFI sólo están disponibles unas pocas pruebas. Algunos estudios pueden ser útiles para confirmar un diagnóstico clínico. Los pruebas de uso habitual incluyen:

- Provocación con fármaco.
- Pruebas epicutáneas, intradérmicas y de parche en la piel.
- Prueba *in vitro* de anticuerpos con RAST y/o ELISA.
- Autoanticuerpos, incluyendo la prueba de Coombs y de anticuerpos antiplaquetas.
- Pruebas para inmunocomplejos o activación del complemento, incluyendo C3, C4, crioglobulinas y determinaciones de la fijación de C1q.
- Triptasa β sérica.
- Biopsia cutánea.

TABLA 15-1. • REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD QUE AFECTAN A UN ÚNICO SISTEMA ORGÁNICO

Órgano diana	Hallazgos clínicos	Fármacos
Pulmones	Neumonía con eosinofilia	Penicilina
		Nitrofurantoína
		AINE
		Sulfamidas
	Infiltrados alveolares o intersticiales	Metotrexato
		Melfalán
Riñón	Nefritis intersticial	Metacilina
	Glomerulonefritis membranosa	Sulfamidas
		Alopurinol
		Oro
Hígado	Hepatitis	Halotano
		Sulfamidas
	Hepatitis con ictericia colestásica	Fenotiazinas

41. ¿Qué pruebas tienen una disponibilidad limitada o se utilizan solamente en investigación?

- Prueba citotóxica.
- Transformación linfocitaria *in vitro.*
- Aislamiento de clones específicos de linfocitos T.
- Análisis de liberación de histamina por los leucocitos.

42. Proporcione una visión de conjunto de las pruebas en las reacciones de hipersensibilidad.

La realización de pruebas puede utilizarse, en algunos casos, para confirmar o para excluir un mecanismo inmunológico específico. Aunque las pruebas pueden demostrar una falta de sensibilización en un momento determinado, el riesgo de sensibilización posterior no puede excluirse por completo.

43. Describa los usos y limitaciones de las pruebas en las reacciones de hipersensibilidad de tipo I.

La sospecha de una reacción clínica de tipo I con anafilaxia puede confirmarse por una triptasa β sérica elevada, aunque estas pruebas no identifican el agente causal. En un número limitado de fármacos, el riesgo de una reacción de tipo I puede determinarse por pruebas epicutáneas e intradérmicas. Las pruebas cutáneas tienen un valor predictivo claro en las reacciones inmunitarias de tipo I por penicilina, insulina, quimiopapaína, toxoide tetánico, protamina y estreptocinasa. Aunque ocasionalmente se usan para probar fármacos como las cefalosporinas, el valor predictivo negativo de estas sustancias no se conoce con precisión. El valor predictivo negativo es crítico porque representa la probabilidad de que una prueba negativa se correlacione con la administración inocua del fármaco. Las pruebas cutáneas son imprecisas en la mayor parte de los fármacos que no son proteínas de peso molecular elevado. Los metabolitos *in vivo* y los conjugados hapteno-proteína pueden producir reacción adversa incluso aunque la prueba cutánea con el fármaco nativo no la produzca. Las pruebas

cutáneas también pueden producir resultados positivos falsos, porque muchos fármacos actúan como irritantes, incluso en concentraciones diluidas. Las pruebas de radioalergoabsorción (RAST) o inmunoabsorción ligada a enzima (ELISA) también están disponibles para la determinación cuantitativa de anticuerpos IgE para algunos fármacos. Estas pruebas pueden ser menos sensibles que las cutáneas pero pueden usarse en pacientes que no pueden dejar de usar antihistamínicos o que tienen dermografismo.

44. Describa los usos y limitaciones de las pruebas en las reacciones de hipersensibilidad de tipo II.

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo II pueden evaluarse en el laboratorio con determinación de autoanticuerpos, como Coombs y anticuerpos antiplaquetas, aunque estas pruebas no confirmarán la implicación de un determinado fármaco.

45. ¿Qué pruebas pueden usarse en las reacciones de hipersensibilidad de tipo III?

Las reacciones de tipo III pueden mostrar resultados anormales de C3, C4, crioglobulinas y determinaciones de la fijación de C1q.

46. ¿Qué pruebas pueden utilizarse en las reacciones de hipersensibilidad de tipo IV?

La hipersensibilidad de tipo IV, cuando se debe a dermatitis de contacto, puede probarse con una prueba de parche específica. La prueba de proliferación linfocitaria y el aislamiento de clones de linfocitos T específicos son instrumentos de investigación para evaluar las reacciones de tipo IV.

47. ¿Qué opciones de investigación pueden utilizarse si no existen pruebas para un fármaco?

Si una prueba específica no está disponible, el clínico puede interrumpir todos o algunos de los fármacos seleccionados y observar los resultados. Una vez que los síntomas clínicos se han resuelto, la provocación graduada con fármacos es un procedimiento opcional.

48. ¿Cómo se utiliza una provocación con fármacos para diagnosticar y tratar a pacientes?

Una provocación con dosis crecientes o graduadas de fármacos puede ayudar a determinar si un paciente tiene una reacción adversa ante un fármaco específico. Una provocación graduada con fármaco se basa en la idea de que dosis pequeñas de una medicación tienen menos probabilidad de tener efectos tóxicos importantes que las dosis completas. La provocación creciente con fármaco no es una desensibilización verdadera porque no se ha demostrado una desensibilización inmunológica antes de la provocación. De hecho, cuando se ha probado una sensibilización, por ejemplo con una prueba cutánea positiva, debe utilizarse en vez de ello un protocolo de desensibilización. Habitualmente, los protocolos de desensibilización implican más diluciones del fármaco y se deben tomar más precauciones que con las provocaciones graduadas. No se debe intentar una provocación graduada cuando se sospecha que el fármaco ha producido una dermopatía mucocutánea ampollosa, una NET o una vasculitis, porque estos trastornos se asocian con una considerable morbilidad y mortalidad. Los protocolos para provocación graduada están disponibles con muchos medicamentos incluyendo sulfamidas, ácido acetilsalicílico, AINE, aciclovir, zidovudina, pentamidina y penicilamina. Dependiendo de la gravedad de la posible reacción, la vigilancia requerida en una provocación puede variar desde hacerse en una UCI hasta un ambiente cuidadosamente vigilado en la consulta. La reacción histórica del paciente ante la medicación y la probabilidad de reacciones conocidas ante el fármaco pueden ayudar a calcular el riesgo.

49. ¿Cuál es el papel de la realización de pruebas con penicilina en la evaluación de un paciente con antecedentes de reacción a la penicilina?

Las pruebas cutáneas con penicilina constituyen el modelo de muchas de las pruebas de hipersensibilidad con fármacos. Como ocurre con todas las pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata, las pruebas cutáneas con penicilina sólo detectan las reacciones mediadas por la IgE. Las reacciones de tipo enfermedad del suero, anemia hemolítica y exantemas no urticariales no se excluyen con una prueba negativa.

50. ¿Cómo se realizan las pruebas con penicilina?

Para conseguir un valor predictivo máximo, la realización de pruebas debe hacerse con determinantes mayores y menores. La mezcla de determinantes mayores está disponible comercialmente como PrePen, que es la bencilpeniciloíl-polilisina, y sólo detecta el 80%, aproximadamente, de los pacientes sensibilizados a la penicilina. El resto de ellos tendrá reacciones significativas mediadas por la IgE sólo ante la mezcla de determinantes menores, que no están disponibles comercialmente en Estados Unidos. La bencilpenicilina (penicilina G) se utiliza como la única prueba de determinantes menores en muchos centros. Si una mezcla de determinantes menores se sintetiza y se usa de acuerdo con protocolos publicados, cerca del 99% de los pacientes con pruebas cutáneas negativas puede recibir penicilina con seguridad. Los componentes activos de la mezcla sintetizada de determinantes menores incluyen bencilpeniciloato y bencilpeniloato. Con todos los reactivos de prueba, se hace una prueba en *prick* (prueba de punción) seguida de una prueba intradérmica cuando la punción es negativa.

Macy E, Richter PK, Falkoff R, et al: Skin testing with penicilloate and penilloate prepared by an improved method: Amoxicillin oral challenge in patients with negative skin test response to penicillin reagents. J Allergy Clin Immunol 100:586-591, 1997.

Saxon A, Beall GN, Rohr AS, et al: Immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. Annal Internal Med 107:204-215, 1987.

51. ¿Cómo se pueden evaluar mediante la realización de pruebas las posibles reacciones de hipersensibilidad para relajantes musculares, anestésicos locales y agentes utilizados en anestesia general?

Durante las anestesias locales y generales, pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad y seudoalérgicas. A menudo es difícil determinar la causa ya que se administran muchos fármacos durante estos procedimientos. Están disponibles protocolos para probar los fármacos anestésicos y relajantes musculares (agentes neuromusculares). Los protocolos para los anestésicos representan una combinación de pruebas cutáneas y provocación graduada porque no se ha demostrado IgE específica frente a la mayoría de estos fármacos. Aunque se ha encontrado IgE específica para algunos relajantes musculares, las pruebas cutáneas con estos medicamentos tienden a tener un escaso valor predictivo. Los valores predictivos negativos buenos en las pruebas cutáneas con anestésicos locales permiten que los pacientes con resultados negativos reciban estos fármacos con seguridad.

52. ¿Qué tipos de tratamientos existen para la hipersensibilidad a fármacos?

En casi todos los casos se debería interrumpir el fármaco sospechado. Algunos casos raros que constituyen solamente reacciones menores, como exantemas morbiliformes, pueden seguir tratándose si no hay una medicación sustitutiva. Sin embargo, una erupción morbiliforme puede ser la manifestación inicial de reacciones potencialmente mortales, como la NET. En general, el tratamiento va dirigido contra los síntomas actuales, como urticaria o anafilaxia. La desensibilización para algunos medicamentos puede permitir el uso continuado de éstos. La NET requiere atención especial, y la mayoría de los pacientes son tratados igual

que los que tienen quemaduras extensas. Los glucocorticoides sistémicos son nocivos en la NET avanzada. Al menos una publicación sugiere que la inyección intravenosa de inmunoglobulinas séricas puede ser eficaz en la NET.

Viard I, Wehrli P, Bullani R, et al: Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. Science 282:490-493, 1998.

53. ¿Qué tipos de fármacos que han causado una reacción de hipersensibilidad pueden sustituirse por otra medicación?

La indicación terapéutica de un fármaco persiste a menudo a pesar de la necesidad de retirarlo. Es de esperar una reactividad cruzada entre fármacos estructuralmente similares; por lo tanto, los sustitutivos preferidos son los fármacos sin relación estructural. Las formas orales de los fármacos de sustitución habitualmente son más seguras y con menos probabilidad de producir sensibilización.

54. ¿Pueden utilizarse otros betalactámicos o cefalosporinas en pacientes alérgicos a penicilina?

Los betalactámicos estrechamente relacionados, como amoxicilina o ampicilina, no deben utilizarse en pacientes alérgicos a penicilina. Los carbapenemes (como el imipenem) tienen reacción cruzada con la penicilina. Los monobactames (como el aztreonam) generalmente no producen reacción cruzada. El uso de cefalosporinas en pacientes con pruebas cutáneas positivas para penicilina plantea un riesgo de reacción estimado del 4% y lo mejor es seguir un protocolo de desensibilización si es necesaria la cefalosporina en tales pacientes. Las pruebas cutáneas con cefalosporinas tienen un valor predictivo incierto. Los pacientes que presentan antecedentes vagos de reacciones no anafilácticas a penicilina y nunca se les han hecho pruebas cutáneas con penicilina tienen menos de un 1% de riesgo de reacción con cefalosporinas. Las cefalosporinas de primera y segunda generación tienen más probabilidad que los fármacos de tercera generación de producir reacciones alérgicas en individuos sensibilizados a la penicilina.

55. ¿Cuándo es apropiada la desensibilización a un fármaco?

Cuando la sustitución es imposible y el fármaco es necesario, los pacientes alérgicos al fármaco pueden someterse a un protocolo de desensibilización.

56. ¿Cómo se consigue la desensibilización a un fármaco?

Inicialmente, se administran dosis extremadamente diluidas (como una dilución 1/10.000) del fármaco, con un aumento gradual en la concentración y cantidad. Un protocolo con éxito da lugar a la desensibilización específica del mastocito, y entonces pueden administrarse concentraciones completas del fármaco. La ruta más segura es la desensibilización oral. Tras la misma, el fármaco debe administrarse continuadamente hasta que se complete el ciclo requerido. Puede haber retorno de la sensibilización clínica al interrumpir el fármaco. La desensibilización a la penicilina ha sido la que ha tenido más éxito. Se han publicado protocolos denominados de desensibilización para sulfamidas y ácido acetilsalicílico, aunque con mayor propiedad deberían denominarse provocaciones graduadas.

Adkinson NF: Drug allergy. In Middleton E, Reed CE, Ellis EF, et al (eds): Allergy: Principles and Practice, 5th ed. St. Louis, Mosby, 1998, pp 1212–1224.

Patterson R, DeSwarte RD, Greenberger PA, et al: Drug Allergy and Protocols for Management of Drug Allergies, 2nd ed. Providence, Oceanside Publications, 1995.

57. ¿Qué es una reacción seudoalérgica?

Una reacción seudoalérgica tiene las manifestaciones clínicas de una reacción de hipersensibilidad inmediata pero sin implicación de la IgE. Algunas medicaciones, como opiáceos, medios

de contraste radiológico (MCR) y vancomicina, pueden producir liberación directa de histamina. Otros fármacos, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, actúan mediante mecanismos de las cininas y pueden producir angioedema y tos. Otras vías que producen respuestas seudoalérgicas incluyen la activación del complemento (protamina), la síntesis de leucotrienos (ácido acetilsalicílico y AINE) y broncospasmo irritativo (sulfitos).

58. ¿Por qué la reacción anafilactoide a MCR en pacientes de riesgo elevado se previene con pretratamiento más que con desensibilización?

Porque los materiales de contraste radiológico producen liberación de mediadores del mastocito sin implicación de la IgE específica, y por ello un protocolo de desensibilización no evita las reacciones con los MCR y la prueba cutánea no es útil. Los pacientes que requieren MCR y que han tenido una reacción previa con éstos deben recibir pretratamiento con glucocorticoides y antihistamínicos para reducir el riesgo de reacciones adversas. El uso de materiales de contraste no iónicos también puede disminuir la probabilidad de activación del mastocito en individuos con riesgo.

59. ¿Cuáles son las características clínicas y bioquímicas de las reacciones con salicilatos?

Los casos de salicilatos producen reacciones seudoalérgicas/anafilactoides en algunas personas por la inhibición de la ciclooxigenasa (COX) y a través de cambios subsiguientes en la producción de prostaglandinas y leucotrienos. Las pruebas cutáneas no son útiles para determinar los pacientes con riesgo ya que no está implicada la IgE específica. Los pacientes sensibles al ácido acetilsalicílico toleran mejor los inhibidores débiles de la COX, como el paracetamol y el salsalato, aunque puede haber reactividad cruzada, especialmente con dosis altas. El prospecto del fabricante en los inhibidores de la COX-2 incluye una advertencia sobre la sensibilización cruzada con ácido acetilsalicílico. Los estudios preliminares indican que el riesgo de reactividad cruzada entre ácido acetilsalicílico e inhibidores de la COX-2 es mucho menor que con los antiguos AINE, y este hallazgo podría predecirse teóricamente. La provocación graduada, que a menudo se denomina desensibilización, puede hacer tolerantes a los pacientes sensibles al ácido acetilsalicílico.

Szczeklik A, Stevenson DD: Aspirin-induced asthma: Advances in pathogenesis, diagnosis and management. J Allergy Clin Immunol 111:913-921, 2003.

60. ¿Qué tipos de reacciones de hipersensibilidad a fármacos, mediadas inmunológicamente, se han asociado con fármacos de bioingeniería?

Los fármacos de bioingeniería tienden a ser estructuras de peso molecular elevado construidas sobre un armazón proteico y se sospecha que son muy inmunógenos y, a veces, alergénicos. La elección de moléculas terapéuticas sintéticas con una estructura molecular próxima o idéntica a las proteínas humanas normales ha reducido estos riesgos pero no los ha eliminado. Las proteínas recombinantes pueden actuar como antígenos para inducir una RHFI, o pueden ejercer un efecto adverso inmunofarmacológico al interactuar directamente con el sistema inmunitario en una imitación exagerada de su función normal en el organismo. La tabla 15-2 resume las RAM a fármacos de bioingeniería. Además, casi todos los medicamentos con proteína recombinante se han asociado con exantema inespecífico o morbiliforme en una subpoblación de pacientes.

61. ¿Cómo se relaciona la hipersensibilidad a un fármaco con el metabolismo de éste?

El riesgo de hipersensibilidad puede depender de alteraciones en el metabolismo del fármaco en un paciente concreto. Un ejemplo es el síndrome de hipersensibilidad a los anticonvulsi-

TABLA 15-2.• REACCIONES A FÁRMACOS OBTENIDOS POR BIOINGENIERÍA

Categoría del fármaco	Fármaco	Tipo de RHFI o efecto adverso inmunofarmacológico
Modificadores de la respuesta biológica inmunoestimuladora	Interferón alfa-2b	Anticuerpos antifármaco Enfermedad seudogripal Neutropenia
	Interferón beta-1b	Reacción anafilactoide Enfermedad seudogripal Neutropenia Urticaria
	Interferón gamma-1b	Anticuerpos antifármaco Fiebre
	Interleucina-2	Dermatitis ampollosa Enfermedad seudogripal
Modificadores de la respuesta biológica inmunosupresora	Alefacept	Anafilaxia Linfopenia Urticaria/angioedema
	Anakinra	Síntomas seudogripales Neutropenia
	Etanercept	Anticuerpos antifármaco Autoanticuerpos Urticaria
Otros modificadores de la respuesta biológica	Eritropoyetina	Anticuerpos antieritropoyetina con aplasia pura de eritrocitos Urticaria
	G-CSF	Vasculitis leucocitoclástica
	GM-CSF	Anticuerpos IgE antifármaco
Anticuerpos monoclonales	Infliximab	Anafilaxia Autoanticuerpos Reacción por inyección intravenosa
	Omalizumab	Anafilaxia
	Trastuzumab	Anafilaxia Reacción por inyección intravenosa Infiltrados pulmonares

G-CSF: factor estimulador de colonias del granulocito; GM-CSF: factor estimulador de colonias de granulocito-macrófago.

vos, que se caracteriza por fiebre, exantema maculopapular y linfadenopatía. También puede haber eosinofilia e inflamación difusa del hígado y riñón. Este síndrome puede seguir, a las semanas o meses, a la administración de anticonvulsivos aromáticos, como fenitoína, carbamazepina, lamotrigina y fenobarbital. La susceptibilidad a este tipo de trastornos de hipersensibilidad puede deberse a la presencia de una alteración definida del metabolismo del fármaco. También se ha propuesto que el incremento del riesgo de daño inmunológico aumenta con la variación metabólica en la biotransformación de otros fármacos (tabla 15-3).

TABLA 15-3.• HIPERSENSIBILIDAD A FÁRMACOS EN RELACIÓN CON EL METABOLISMO DEL FÁRMACO

Fármaco	Síndrome clínico	Alteración metabólica	Metabolito reactivo
Anticonvulsivos	Síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivo	Deficiencia hereditaria de epóxido hidrolasa	Óxidos arene
Sulfametoxazol	Exantema cutáneo	*N*-acetilación lenta o glutatión disminuido	Hidroxilamina de sulfametoxazol
Cefaclor	Reacción de tipo enfermedad del suero	Variación hereditaria en el metabolismo de cefaclor	Metabolitos de cefaclor
Procainamida	Lupus inducido por fármaco	Acetiladores lentos	Hidroxilamino-procainamida

Gruchalla R: Drug metabolism, danger signals, and drug-induced hypersensitivity. J Allergy Clin Immunol 108:475-488, 2001.

Montanaro A: Sulfonamide allergy. Immunol Allergy Clin North Am 18:843-850, 1998.

Vittorio CC, Muglia JJ: Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. Arch Intern Med 155:2285-2290, 1995.

62. Exponga la relación entre toxicidad e inmunidad a un fármaco.

La relación entre toxicidad e inmunidad puede deberse a la contribución de metabolitos reactivos del fármaco para formar un producto inmunogénico. Éste puede activar el sistema inmunitario específico («modelo fármaco-hapteno») o de otra manera activar el sistema inmunitario innato («modelo de peligro»), que podría modular una respuesta inmunológica adaptativa más compleja. La detección selectiva farmacogenética de las variantes metabólicas con tecnología de micromatrices podrá, algún día, reducir la incidencia de RHFI.

63. Tras recibir una medicación, ¿puede tener un paciente una reacción de hipersensibilidad no debida al fármaco activo o a sus metabolitos?

Los excipientes, conservantes y contaminantes pueden producir una respuesta de hipersensibilidad. Por ejemplo, los componentes farmacéuticos como la gelatina, las proteínas de huevo y el cloruro de benzalconio se han asociado con alergia medicamentosa.

64. ¿Cuál es la responsabilidad del profesional sanitario con respecto a notificar la hipersensibilidad a un fármaco?

En Estados Unidos, en la categoría de reacciones adversas al fármaco, las reacciones *serias* de hipersensibilidad a un fármaco deben comunicarse por medio de MedWatch (1-800-FDA-1088), el sistema de comunicación de productos médicos de la FDA. Excepto en lo que se refiere a los acontecimientos adversos de las vacunas, la comunicación es voluntaria a nivel federal para los profesionales sanitarios. Sin embargo, se anima a que se comuniquen estas reacciones ya que la infranotificación es una preocupación importante. Algunos estados y agencias locales pueden disponer normativas adicionales con respecto a la notificación.

PÁGINAS WEB



1. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology: www.aaaai.org
2. National Library of Medicine: www.nlm.nih.gov

BIBLIOGRAFÍA

1. Adkinson NF: Drug allergy. In Middleton E, Reed CE, Ellis EF, et al (eds): Allergy: Principles and Practice, 5th ed. St. Louis, Mosby, 1998, pp 1212–1224.
2. Adkinson NF, Essayan E, Gruchalla R et al: Task Force Report: Future research needs for the prevention and management of immune-mediated drug hypersensitivity reactions. J Allergy Clin Immunol 109:S461–S478, 2003.
3. Beltrani VS: Cutaneous manifestations of adverse drug reactions. Immunol Allergy Clin North America 18: 867–895, 1998.
4. Bernstein IL, Gruchalla RS, Lee RE et al (eds): Disease management of drug hypersensitivity: A practice parameter. Ann Allergy Asthma Immunol 83:665–700, 1999.
5. Borish L, Tilles SA: Immune mechanisms of drug allergy. Immunol Allergy Clin North Am 18:717–729, 1998.
6. Dykewicz MS: Drug allergy. In Slavin RG, Reisman RE (eds): Expert Guide to Allergy and Immunology. Philadelphia, American College of Physicians, 1999, pp 127–160.
7. Gruchalla R: Drug metabolism, danger signals, and drug-induced hypersensitivity. J Allergy Clin Immunol 108:475–488, 2001.
8. Kalish RS, Askenase PW: Molecular mechanism of CD8+ cell-mediated delayed hypersensitivity: Implications for allergies, asthma and autoimmunity. J Allergy Clin Immunol 103:192–199, 1999.
9. Leyva L, Torres MJ, Posadas S, et al: Anticonvulsant-induced toxic epidermal necrolysis: Monitoring the immunologic response. J Allergy Clin Immunol 105:157–165, 2000.
10. Macy E, Richter PK, Falkoff R, et al: Skin testing with penicilloate and penilloate prepared by an improved method: Amoxicillin oral challenge in patients with negative skin test response to penicillin reagents. J Allergy Clin Immunol 100:586–591, 1997.
11. Montanaro A: Sulfonamide allergy. Immunol Allergy Clin North Am 18:843–850, 1998.
12. Patterson R, DeSwarte RD, Greenberger PA, et al: Drug Allergy and Protocols for Management of Drug Allergies, 2nd ed. Providence, Oceanside Publications, 1995.
13. Pichler WJ: Delayed drug hypersensitivity reactions. Ann Intern Med 139:683–693, 2003.
14. Roujeau JC, Stern RC: Severe adverse cutaneous reactions to drugs. N Engl J Med 331:1272–1285, 1994.
15. Strom BL, Schinnar R, Apter AJ: Absence of cross-reactivity between sulfonamide antibiotics and sulfonamide nonantibiotics. N Engl J Med 349:1628–1635, 2003.
16. Szczeklik A, Stevenson DD: Aspirin-induced asthma: Advances in pathogenesis, diagnosis and management. J Allergy Clin Immunol 111:913–921, 2003.
17. Viard I, Wehrli P, Bullani R, et al: Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. Science 282:490–493, 1998.
18. Vittorio CC, Muglia JJ: Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. Arch Intern Med 155:2285–2290, 1995.

NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD Y ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR ALÉRGICA

Robert D. Watson, M.D., Ph.D.

CAPÍTULO 16

NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD

1. ¿Con qué otros nombres es conocida la neumonitis por hipersensibilidad (NH)?

La NH también se denomina alveolitis alérgica extrínseca. Además, existen varios tipos de NH, conocidos por diferentes nombres, dependiendo del antígeno o polvo implicado. La forma clásica se denomina «el pulmón del granjero».

2. ¿Cuáles son los agentes causales de la NH?

Los polvos biológicos finos o sustancias químicas pequeñas, que pueden ser inhaladas hacia las vías aéreas de pequeño calibre, inician la respuesta responsable de la NH. Estos polvos orgánicos biológicos contienen materiales antigénicos y las sustancias químicas pequeñas pueden convertirse en haptenos cuando se combinan con proteínas (tabla 16-1). Otras fuentes de antígeno en la NH incluyen fármacos (p. ej., amiodarona, oro, procarbazina, minociclina, clorambucilo, sulfasalacina, bloqueantes betaadrenérgicos) y cáscaras de soja en alimentación veterinaria.

Patel AM, Ryu JH, Reed CE: Hypersensitivity pneumonitis: Current concepts and future questions. J Allergy Clin Immunol 108:661-670, 2001.

3. ¿Quién desarrolla NH?

La NH, generalmente, se desarrolla después de una exposición prolongada y/o intermitente a antígenos, a concentraciones altas o bajas, a través de diversas profesiones o aficiones. La atopia no es un factor de riesgo. Aunque es infrecuente, la NH puede presentarse en chicos jóvenes. Los antígenos más frecuentes son de pájaros, aunque los hongos y el metotrexato también han sido notificados como causa. De forma interesante, los fumadores son menos sensibles a la NH.

Fan LL: Hypersensitivity pneumonitis in children. Curr Opin Pediatr 14:323-326, 2002.

4. ¿ Es la NH una enfermedad nueva?

No. La primera descripción de la NH la realizó Ramazzini, el padre de la medicina profesional en 1713. El pulmón del granjero fue descrito en Inglaterra en 1932.

5. ¿Cuál es la prevalencia de la NH?

En el pasado, la prevalencia del pulmón del granjero en la comunidad agrícola era del 2,3 al 8,6%. Afortunadamente, la prevalencia se ha reducido por los cambios en los métodos agrícolas. En personas con una exposición elevada a sistemas contaminados de aire acondicionado, la prevalencia es del 15-60%; en los cuidadores de palomas, del 6-21%.

Fink JN, Zacharisen MC: Hypersensitivity pneumonitis. En Middleton E, et al (eds): Allergy, Principles and Practice, 5th ed. New York, Mosby, 1998, pp 994-1004.

TABLA 16-1.• ANTÍGENOS EN LA NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD

Antígeno	Enfermedad	Fuente
Bacterias (incluyendo, principalmente, actinomicetos termófilos y otras especies de bacterias acuáticas)	Pulmón del granjero	Heno enmohecido, grano, compost
	Bagazosis, pulmón del trabajador de compost	Azúcar de caña enmohecido, compost residencial enmohecido
	Neumonitis de ventilación	Humidificador/aire acondicionado
	Pulmón del trabajador de champiñones	Compost de champiñones
	Pulmón del trabajador con maquinaria	Aerosoles de líquidos de metalurgia
	Pulmón del humidificador	Humidificadores de aire frío
	Pulmón del trabajador con detergentes	Enzimas de detergentes
Hongos (incluyendo *Aspergillus, Alternaria, Penicillium, Pullularia, Trichosporum, Cryptostroma,* y especies de *Rhodotorula*)	Pulmón del trabajador de maderas	Polvo de madera enmohecida
	Suberosis	Polvo de alcornoque enmohecido
	Pulmón del quesero	Queso enmohecido
	Sequoyosis	Polvo de madera enmohecido
	NH estival	Polvo de casa japonés
	Enfermedad del descorchador de arce	Corteza de arce húmeda
	Enfermedad del trabajador de malta	Polvo de cebada enmohecido
Proteínas animales (incluyendo aviares, bobinas, porcinas, ratas y proteínas de la concha de moluscos)	Enfermedad del cuidador de pájaros	Paloma, pato, pavo, loro
	Enfermedad del trabajador de laboratorio	Orina de rata
	Pulmón de concha de ostra	Polvo de conchas
Proteínas de insectos (incluyendo *Sitophilus granarius*, y larvas del gusano de seda)	Enfermedad del gorgojo del trigo	Harina de trigo infestada
	Enfermedad del pulmón del sericultor	Pelusa de capullos
Amebas	Neumonitis de ventilación	Sistemas de ventilación contaminados
Sustancias químicas (incluyendo diisocianato de tolueno, diisocianato de difenilmetano, anhídrido ftálico y anhídrido trimellítico)	Enfermedad del refinador de pintura	Uretano, catalizadores de pintura
	Enfermedad del refinador de bañeras	Uretano, catalizadores de pintura; resinas, adhesivos, espumas
	Pulmón del trabajador con resina epoxi	Resinas epoxi
	Pulmón del trabajador con plástico	Plásticos industriales

6. ¿Cómo se presenta la NH?

Existen dos presentaciones clínicas principales de la NH: aguda y crónica. Algunas veces se describe una presentación subaguda que puede ser útil. Las presentaciones y los pronósticos son bastantes diferentes. Este concepto es clave en la comprensión de la NH.

7. Describa la presentación aguda de la NH.

La presentación aguda es más llamativa, con fiebre de hasta 40 °C, escalofríos, cansancio, cefalea y mialgias, así como signos y síntomas respiratorios. La leucocitosis es frecuente. Clínicamente, los pacientes parecen tener una neumonía aguda hasta que se observa que los síntomas mejoran en 24 horas de la evitación de la exposición antigénica (generalmente, en el lugar de trabajo) y recurre a las 4-6 horas de la reexposición. Las concentraciones de antígeno típicamente son elevadas.

8. Describa la presentación crónica de la NH.

La forma crónica es mucho más insidiosa y difícil de diagnosticar. Los síntomas sistémicos incluyen malestar inespecífico, anorexia, pérdida de peso, astenia y debilidad. Típicamente, la exposición a antígenos es prolongada y a una concentración más baja, como ocurre en personas que tienen uno o dos pájaros en el domicilio. Se cree que los pacientes tienen una enfermedad subclínica durante años antes de que el daño se haga evidente. La forma crónica también puede ser una culminación de episodios agudos repetidos.

9. ¿Existen sólo dos presentaciones para la NH?

La forma **subaguda** se encuentra entre las formas aguda y crónica, con un empeoramiento progresivo de la astenia, disnea, y tos a lo largo de un período de días a semanas. Los hallazgos sistémicos de la forma aguda no siempre están presentes.

10. ¿Qué preguntas deben plantearse sobre el trabajo del paciente, el domicilio y las aficiones cuando se plantea una NH?

Los patrones temporales como:

- Mejoría después de las vacaciones, posiblemente los fines de semana lejos de casa, del trabajo o de las aficiones.
- Cuánto tiempo se ha expuesto a la sustancia.
- Empeoramiento de los síntomas con reintroducción en un ambiente particular.

Véase la tabla 16-2 para los tipos de exposiciones.

TABLA 16-2. • EXPOSICIONES AMBIENTALES EN LA NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD
■ Exposiciones a animales domésticos u otros animales, sobre todo pájaros
■ Ambientes con canalizaciones de agua defectuosas o inundados
■ Presencia de humidificadores, deshumidificadores, ambientadores de aire frío o vaporizadores
■ Exposiciones profesionales o por aficiones a polvos orgánicos o químicos
■ Empleo de plumas o edredones
■ Presencia de hongos visibles en el domicilio o en los ambientes de trabajo
■ Métodos para reducir las exposiciones

11. Exponga los principales hallazgos físicos en los pacientes con NH.

Los pacientes con NH **aguda** parecen enfermos. Tienen tos seca, disnea y opresión torácica. Pueden escucharse crepitantes bilaterales, lo que sugiere un diagnóstico de neumonía aguda.

Los pacientes con NH **crónica** presentan una disnea progresiva de esfuerzo con mínimos hallazgos físicos hasta una etapa tardía y grave de la enfermedad. Los hallazgos últimos incluyen cianosis, disnea y crepitantes.

12. ¿Cuáles son los principales hallazgos radiológicos en la NH?

La radiografía de tórax puede ser normal o mostrar infiltrados nodulares en la forma aguda y fibrosis difusa en la forma crónica. Durante un ataque agudo, la radiografía de tórax puede mostrar densidades parcheadas blandas en ambos campos pulmonares. Estas densidades parenquimatosas se juntan con frecuencia. Entre los episodios, la radiografía de tórax puede ser normal en la NH aguda.

13. Resuma el papel de la tomografía computarizada (TC) en la NH.

En la NH subaguda y crónica, la TC es más sutil que la radiografía de tórax convencional. La TC también ayuda a distinguir la NH crónica de la fibrosis pulmonar idiopática y de la sarcoidosis. En la NH crónica, los hallazgos de la TC incluyen opacidades en forma de vidrio, nódulos centrilobulares y un patrón broncocéntrico de enfisema. En el estadio final, la radiografía de tórax también puede mostrar una fibrosis difusa incluyendo contracción parenquimatosa o en panal de abejas.

14. ¿Cuáles son los hallazgos espirométricos asociados con la NH?

En la NH aguda, la función pulmonar típicamente anormal con un descenso del volumen o restricción. En algunos pacientes existe una fase dual, con caídas de las tasas de flujo como en una respuesta asmática precoz seguida de una respuesta tardía. Contrariamente a la respuesta asmática tardía, en la respuesta tardía de la NH se observa una disminución del volumen más que un descenso en las tasas de flujo. En la NH crónica, se puede encontrar un patrón mixto con obstrucción y/o restricción.

15. ¿De qué otra forma se puede diferenciar la NH del asma?

La gasometría arterial también puede diferenciar el asma de la NH, dado que la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) se encuentra disminuida en la NH. Dado que tanto el asma como la NH pueden expresar una respuesta precoz y tardía después de la exposición, la realización de una espirometría antes y después de la exposición puede ser de utilidad limitada en la diferenciación del asma y la NH. La hipoxemia es peor con el ejercicio en la NH.

La hipoxemia y la hipercapnia incluso en reposo pueden encontrarse en la enfermedad tardía.

16. ¿Cuáles son las principales enfermedades que deben plantearse en el diagnóstico diferencial de la NH?

El diagnóstico diferencial también depende de la presentación clínica. Inicialmente, la forma aguda con síntomas sistémicos puede asemejar una neumonía aguda. Más tarde, cuando se observa un patrón temporal, deben plantearse otras enfermedades como la del edificio enfermo, el síndrome tóxico por polvo orgánico (ODTS) y el asma profesional. Estas enfermedades son mucho más frecuentes que la NH. (La ODTS representa un conjunto de enfermedades pulmonares sin fiebre, ni hallazgos radiológicos anormales, que se deben a la exposición intensa a polvos orgánicos y toxinas.)

17. ¿Cómo se realiza el diagnóstico diferencial de la forma crónica de la NH?
En la NH crónica, otras enfermedades restrictivas pulmonares y la fibrosis deben ser planteadas, como la sarcoidosis, el granuloma eosinofílico y las neumonías intersticiales idiopáticas.

18. Explique el papel de un técnico de prevención en la NH.
El papel de un técnico de prevención es analizar el ambiente sospechoso para detectar la presencia de antígenos de la NH u otros desencadenantes y recomendar cambios ambientales u otras medidas de evitación que minimicen la producción o exposición a estos antígenos.

19. Describa la fisiopatología de la NH.
La NH incluye un espectro de alteraciones linfocíticas e intersticiales granulomatosas y hallazgos alveolares. Las células inflamatorias son, principalmente, linfocitos, macrófagos, células plasmáticas y algunos neutrófilos. Los macrófagos con citoplasma espumoso, rodeados de células mononucleares, pueden ser específicos de la NH. Más tarde, se encuentra una fibrosis intersticial en forma de panal de abeja, como en la fibrosis pulmonar idiopática.
La adenopatía hiliar o la afectación de órganos sistémicos no ocurre en la NH.

20. ¿Qué parámetros inmunológicos están implicados en la NH?
Aunque están implicadas tanto la inmunidad celular como la humoral, no se conoce del todo la inmunología. Se piensa que la IgE no es importante, aunque se encuentra, probablemente, implicada en todos los pacientes; no obstante, algunos pacientes tienen elevaciones específicas de IgA o IgM. No sabemos si el complemento tiene un papel importante, aunque la IgG, que es imprescindible en la NH, fija complemento. Los niveles de complemento no disminuyen en la NH como en las enfermedades mediadas por inmunocomplejos, y no se han encontrado inmunocomplejos en el líquido del lavado broncoalveolar (LAB). Tampoco comprendemos qué funciones reguladoras o mediadas por células promueven la NH en presencia de un anticuerpo específico.

21. ¿Tienen un papel los macrófagos en la NH?
Los linfocitos T citotóxicos CD8+ se encuentran elevados y, probablemente, tengan un papel regulador importante al implicar a los macrófagos alveolares. Éstos parecen estar implicados directamente en la patogenia de la NH.

22. ¿Quién es responsable de la NH: la exposición o el paciente?
Tanto el huésped como los factores antigénicos parecen ser necesarios:

- Muchas personas con exposición desarrollan anticuerpos específicos sin ninguna enfermedad inidentificable.
- El antígeno debe ser de un tamaño lo suficientemente pequeño como para penetrar en las vías aéreas menores y debe encontrarse en concentraciones lo suficientemente altas de forma intermitente o en concentraciones bajas de forma crónica para producir la enfermedad.

23. ¿Qué pruebas deben plantearse para la valoración de pacientes con NH?
Las pruebas de función pulmonar incluyendo espirometría, gasometría, volúmenes pulmonares, capacidad de difusión y pruebas de esfuerzo deben ser realizadas en pacientes con sospecha de NH. Es frecuente la leucocitosis periférica, generalmente sin eosinofilia. La búsqueda de antígenos se basa en la historia de exposición. Dependiendo del ambiente, pueden sospecharse diferentes antígenos y la búsqueda debe ser realizada por un técnico de prevención. Diversos laboratorios ofrecen un «panel de hipersensibilidad» para realizar una detección selectiva de precipitinas (generalmente, IgG) dirigido frente a los principales antíge-

nos de la NH. Las pruebas se realizan por la técnica de difusión en gel de Ouchterlony o el ensayo de enzimoinmunoabsorción (ELISA).

24. ¿Son útiles las pruebas cutáneas en la valoración de la NH?

Las pruebas cutáneas alérgicas no son útiles. Otras pruebas cutáneas tampoco han sido útiles y no aportan ventajas significativas sobre los métodos serológicos para la identificación de la IgG específica del antígeno. Estas pruebas cutáneas demuestran una reacción de tipo Arthus, que detecta antígenos, anticuerpos IgG y complejos de complemento y se produce a las 4-6 horas.

25. ¿Son necesarias pruebas invasivas para el diagnóstico de la NH?

Aunque otras pruebas son generalmente adecuadas para el diagnóstico, la biopsia pulmonar puede ser necesaria para diagnosticar la causa de la fibrosis pulmonar. Las biopsias con aguja son, por lo general, inadecuadas, dado que se requieren amplias muestras de biopsia. Los estudios de inmunofluorescencia pueden detectar antígenos, incluso en estadios tardíos de la NH. El LAB no es diagnóstico dado que los hallazgos se solapan en pacientes sintomáticos y asintomáticos.

26. ¿Son las pruebas serológicas diagnósticas de la NH?

Un anticuerpo IgG positivo no es diagnóstico de la NH, ni tampoco una prueba negativa la excluye:

- Materiales inadecuados para la prueba pueden ser responsables de un resultado negativo.
- Una prueba positiva confirma la exposición al antígeno, pero no la presencia de enfermedad. Los resultados positivos se encuentran en el 50% de las personas expuestas sin enfermedad. Una prueba positiva es importante para apoyar la sospecha clínica, e indica una exposición suficiente para generar una respuesta inmunológica.

27. Exponga los criterios diagnósticos principales y secundarios para la NH.

Criterios principales: síntomas compatibles de NH, evidencia de exposición a un antígeno adecuado, hallazgos de la radiografía de tórax o TC de resolución elevada, linfocitosis en el LAB (si se realiza), histología de NH (si se realiza biopsia) y exposición natural positiva por historia clínica.

Criterios secundarios: ruidos bibasilares, disminución de la capacidad de difusión e hipoxemia arterial.

Schuyler M, Cormier Y: The diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. Chest 111:813-816, 1997.

28. ¿Qué prueba es patognomónica de la NH?

Ni el panel de hipersensibilidad ni ninguna otra prueba son patognomónicas de la NH.

29. ¿Qué es necesario para realizar el diagnóstico de la NH?

¡Un grado elevado de sospecha! El diagnóstico se confirma por los síntomas de eliminación y la prevención de recidivas después de una evitación completa del antígeno sospechoso. Como tal, la identificación del antígeno causal es una parte crítica del diagnóstico. La prueba de provocación inhalatoria y el LAB, por lo general, no son necesarios.

Utilizando los criterios diagnósticos, el diagnóstico puede confirmarse con cuatro de los criterios principales o al menos dos de los criterios secundarios y si se ha descartado cualquier otra enfermedad con síntomas similares.

30. ¿Cómo se trata la NH?

La evitación del antígeno identificado es una parte esencial del tratamiento de la NH. Esta estrategia puede implicar la utilización de filtros de aire, mascarillas de polvo, eliminación del antígeno del ambiente o el alejamiento del paciente del ambiente. La identificación del antígeno también puede ayudar a prevenir el desarrollo de la NH en otros trabajadores.

PUNTOS CLAVE: NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD 

1. Un grado elevado de sospecha en el diagnóstico precoz permite un buen pronóstico y puede prevenir la progresión hacia el estadio final de la enfermedad.
2. Las formas agudas y crónicas se diferencian en la presentación y en los pronósticos.
3. Es necesaria una anamnesis detallada de la exposición para identificar el desencadenante causal.
4. Las serologías de hipersensibilidad (IgG específica) son útiles pero no diagnósticas por sí mismas.
5. Los glucocorticoides sistémicos y la evitación del antígeno son los tratamientos principales.

31. ¿Qué fármacos se emplean en el tratamiento de la NH?

Los pacientes con NH aguda, generalmente, responden de forma espectacular a los glucocorticoides sistémicos, comenzando con prednisona en dosis de 60-80 mg/día. Sin embargo, *los glucocorticoides no deben ser empleados como sustitutos de las medidas de evitación dado que no previenen la progresión de la enfermedad a una fibrosis pulmonar irreversible.* La dosis y la duración del tratamiento dependen de la clínica individual y de la respuesta de las pruebas de laboratorio. Típicamente, las dosis mayores se mantienen durante 2-3 semanas, con un descenso lento durante un período de 4 a 6 meses. Por lo general, los broncodilatadores no son útiles pero pueden probarse en la fase precoz del episodio agudo.

32. ¿Cómo responden los pacientes con NH al tratamiento?

En la NH precoz, los pacientes con una enfermedad aguda responden bien a las medidas de evitación. Sin embargo, una vez sensibilizados, pequeñas dosis de antígenos pueden desencadenar recaídas. La NH crónica puede no responder a los glucocorticoides o incluso a las medidas de evitación. Algunos pacientes requieren pequeñas dosis prolongadas de prednisona, pero la respuesta es variable. En algunos pacientes, la enfermedad puede progresar incluso tras medidas vigorosas de evitación y todos los pacientes deben ser evaluados durante varios años. No está indicada la desensibilización dado que la enfermedad no está mediada por la IgE.

33. ¿Cómo se realiza el seguimiento del tratamiento?

Se evalúan parámetros clínicos y de laboratorio, incluyendo espirometría, radiología y gasometría. La serología no es útil para la monitorización del tratamiento dado que los niveles de anticuerpos persisten durante varios años.

34. Si la prednisona funciona, ¿por qué no los glucocorticoides inhalados?

No se ha demostrado eficacia con glucocorticoides inhalados, pero tampoco se han estudiado adecuadamente dosis mayores, que son posibles con los nuevos productos.

35. Exponga el pronóstico de la NH.

Con el diagnóstico precoz y la instauración de las medidas de evitación antigénicas, el pronóstico es excelente. En estos pacientes, generalmente la evitación del antígeno previene el daño. En la NH crónica, el daño es irreversible y puede progresar incluso tras la evitación del antígeno. Con frecuencia, los pacientes con NH crónica no responden bien a los glucocorticoides.

36. ¿Cuáles son los factores predictivos de un mal pronóstico?

Una respuesta escasa a la prednisona después de 6 meses sugiere un mal pronóstico, así como la presencia de acropaquias. La mayoría de las muertes, aunque infrecuentes en la NH, se producen en la presentación crónica, pero también pueden ocurrir en la presentación aguda.

ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR ALÉRGICA

37. ¿Qué presentación clínica sugiere una aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA)?

La ABPA debe plantearse en pacientes con asma crónica y refractaria, sobre todo si son corticodependientes, y en pacientes con fibrosis quística (FQ).

38. ¿Cuáles son los agentes causales de la ABPA?

El *Aspergillus* es un hongo frecuente con alrededor de 150 especies. El *A. fumigatus* es el agente implicado en alrededor del 80% de los casos de ABPA, aunque otras especies como *A. niger, A. flavus* y *A. terreus* también pueden estar implicados. Las esporas tienen 2-3,5 micras de diámetro, permitiendo su depósito en las pequeñas vías aéreas. Sin embargo, los pulmones sanos pueden eliminar estas esporas.

39. ¿Dónde se encuentran los hongos *Aspergillus*?

Los hongos *Aspergillus* son ubicuos y, al igual que otros hongos, se encuentran con frecuencia en ambientes húmedos de materiales orgánicos. Pueden hallarse en ambientes agrícolas como el heno, el suelo y el compost, y en interiores, en zonas húmedas y en excrementos de pájaros. El *Aspergillus* tiene tolerancia térmica, y crece a temperaturas que varían de los 15 a los 53 °C. La temperatura óptima es de 37 °C.

40. ¿Qué otras enfermedades se asocian con el *Aspergillus*?

El asma alérgica por *Aspergillus*, la sinusitis alérgica por *Aspergillus*, la neumonía crónica necrosante, la neumonitis por hipersensibilidad, la aspergilosis invasiva y el aspergiloma. La genética del paciente y las respuestas inmunológicas determinan qué enfermedades ocurren tras la exposición.

41. ¿Cuál es la prevalencia de la ABPA?

Alrededor del 10% de los pacientes con FQ pueden tener una ABPA. En un estudio, el 15% de los niños cumplían los criterios de ABPA. El 6% de los pacientes asmáticos con pruebas cutáneas positivas a *Aspergillus* tienen ABPA. La profesión y el área geográfica son importantes por la distribución de los hongos *Aspergillus*. Algunas veces, puede sospecharse en niños un comienzo de ABPA en retrospectiva.

Chetty A, Menon RK, Malviya AN: Allergic bronchopulmonary aspergillosis. India J Pediatr 49:203-205, 1982.

42. ¿Es la ABPA una enfermedad nueva?

No. Hinson la describió por primera vez en 1932.

Hinson KFW, Moon AJ, Plummer NS: Bronchopulmonary aspergillosis: A review and report of eight new cases. Thorax 7:317-333, 1952.

43. Enumere los estadios de la enfermedad en la ABPA.

- Aguda.
- Remisión.
- Reagudización.
- Corticodependiente.
- Fibrosis en estadio final.

44. Describa las características del estadio agudo.

Los pacientes con una enfermedad aguda tienen una presentación clínica típica de asma, con concentraciones extremadamente elevadas de IgE, eosinofilia, infiltrados pulmonares y anticuerpos IgG e IgE específicos frente a *Aspergillus*. Responden a la prednisona.

45. Describa el estadio de remisión.

El asma está bajo control y la radiografía de tórax es normal. Las concentraciones de IgE siguen elevadas pero más próximas a la normalidad. Las IgG e IgE específicas frente a *Aspergillus* pueden ser normales. La remisión puede durar varios años.

46. ¿Qué es la fase de exacerbación de la ABPA?

La fase de exacerbación es una repetición de la fase aguda y se detecta cuando las concentraciones séricas de IgE aumentan generalmente más del doble. Los síntomas sistémicos como la disnea, la fiebre, las mialgias y la producción de esputo no son frecuentes. Esta fase también se trata con prednisona, al igual que la fase aguda.

47. ¿En qué fase se suele realizar el diagnóstico de ABPA?

En la fase corticodependiente. Esta enfermedad reaparece al disminuir las dosis de glucocorticoides. Las concentraciones de IgE pueden ser extremadamente elevadas (superioras a 30.000 ng/ml) y pueden permanecer por encima de 5.000 ng/ml sin enfermedad activa, aunque también pueden ser normales. Los hallazgos de radiología de tórax generalmente muestran bronquiectasias, pero no de forma constante. El diagnóstico precoz requiere un índice de sospecha elevado.

48. ¿Por qué es importante el diagnóstico precoz en la ABPA?

El diagnóstico precoz es importante antes del desarrollo de un estadio tardío e irreversible de la enfermedad, que se puede prevenir con el tratamiento.

49. ¿En qué difiere la última fase de fibrosis de las otras fases de la enfermedad?

Los pacientes en un estadio final tienen un daño pulmonar irreversible que puede progresar hacia una insuficiencia respiratoria. Los hallazgos serológicos son variables. La espirometría muestra una obstrucción y restricción irreversibles. Los pacientes tienen disnea, cianosis, *cor pulmonale, roncus* y, a veces, acropaquias.

50. ¿Cuáles son los hallazgos físicos principales en los estadios precoces de la ABPA?

En los estadios precoces, los pacientes típicamente tienen un cuadro similar al asma, con sibilancias, disnea, opresión torácica y tapones persistentes de moco marrón, a veces con hebras de sangre. El asma no es necesariamente grave; sin embargo, los pacientes no responden a los tratamientos menos agresivos para el asma y requieren glucocorticoides sistémicos.

51. ¿Cuáles son los principales hallazgos radiológicos en los estadios precoces de la ABPA?

En los estadios precoces, pueden encontrarse infiltrados pulmonares intermitentes en la radiografía de tórax. Pueden ayudar a diferenciar entre un ataque de asma y una reagudización de la ABPA. La radiografía de tórax también puede mostrar consolidación, que es mucho más importante de lo que se esperaría por la presentación clínica.

52. ¿Cuáles son los hallazgos radiológicos principales en los estadios finales de la ABPA?

En los estadios finales, los hallazgos radiológicos irreversibles incluyen bronquiectasias centrales y fibrosis pulmonar. La bronquiectasia central es sugestiva de ABPA pero puede requerir una TC para su detección. La TC ha reemplazado a la broncografía, que era una técnica ampliamente utilizada en el pasado. Las impactaciones de moco son frecuentes.

53. Describa la fisiopatología de la ABPA.

No se conoce mucho de la fisiopatología de la ABPA, pero no es propiamente una infección por *Aspergillus,* sino el resultado de respuestas inmunológicas frente al hongo que coloniza la vía aérea. Estas respuestas incluyen la activación de linfocitos CD4+ Th2 y CD3+, y de linfocitos B.

54. ¿Producen ABPA las concentraciones elevadas de IgE?

En la ABPA, los anticuerpos IgE específicos frente a *Aspergillus* y la IgE total están mucho más elevados que en el asma. La IgG y la IgE específicas se encuentran elevadas y parecen ser importantes. Es de particular interés porque la mayoría de los pacientes atópicos con exposición a *Aspergillus* desarrollan IgE específica pero no desarrollan ABPA. Un mecanismo posible en el desarrollo de la ABPA puede ser la modificación de la respuesta inmunológica celular y/o los reguladores inmunológicos por las toxinas de *Aspergillus* o por la unión a proteínas. Un cambio hacia la producción de Th2 puede provocar un incremento de la producción de inmunoglobulinas.

55. ¿Qué pruebas deben realizarse en la valoración de una sospecha de ABPA?

Si existe una sospecha clínica, el diagnóstico se confirma serológica y radiológicamente. Las pruebas iniciales pueden incluir pruebas alérgicas cutáneas frente a *Aspergillus*, IgE total y radiografía de tórax. Si estas pruebas apoyan el diagnóstico de ABPA, pueden añadirse otras enumeradas en los criterios diagnósticos, entre los que se incluyen serologías IgG e IgE específicas frente a *Aspergillus*, hemograma completo con recuento de eosinófilos y, posiblemente, análisis del esputo con cultivo y tinción.

PUNTOS CLAVE: ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR ALÉRGICA



1. Plantearse el diagnóstico en pacientes con asma corticodependiente, sobre todo en pacientes con fibrosis quística.
2. La expectoración de tapones de moco marrones, espesos y consistentes con hebras de sangre no es infrecuente.
3. Las pruebas iniciales pueden incluir pruebas cutáneas frente a *Aspergillus*, IgE total y radiografía de tórax, que con frecuencia muestra infiltrados recurrentes.
4. Las pruebas adicionales que se deben tener en cuenta en el diagnóstico de la ABPA incluyen pruebas serológicas de IgE e IgG frente a *Aspergillus*, hemograma completo (recuento de eosinófilos muy elevado) y, posiblemente, TC torácica.
5. El empleo precoz agresivo de glucocorticoides sistémicos suele prevenir la progresión a un estadio final de la enfermedad.

56. ¿Puede aislarse el *Aspergillus* del esputo?

Sí, aunque tras el tratamiento con glucocorticoides puede que no se halle *Aspergillus* en el 40% de los pacientes, aproximadamente. El aislamiento del *Aspergillus* en el esputo no es diagnóstico, aunque cultivos repetidamente positivos deberían obligar a descartar la ABPA.

57. ¿Cuál es el diagnóstico diferencial de la ABPA?

El principal diagnóstico que se debe tener en cuenta en niños con síntomas asmáticos y neumonía recurrente es la fibrosis quística. Otros diagnósticos incluyen infecciones parasitarias como la larva visceral, la vasculitis de Churg-Strauss y la neumonía eosinofílica.

58. ¿Cuáles son los criterios diagnósticos de la ABPA?

Véase la tabla 16-3.

TABLA 16-3. • CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA ABPA (EN EE.UU.)

1. Asma.
2. Reactividad cutánea inmediata frente a *A. fumigatus* (o mezcla de especies de *Aspergillus*).
3. Anticuerpos IgG precipitantes frente a *A. fumigatus*.
4. IgE total elevada (superior a 1.000 ng/ml).
5. Anticuerpos IgE elevados frente a *A. fumigatus*. El nivel debe ser el doble de lo encontrado en pacientes con enfermedad atópica relacionada con *Aspergillus*, la rinitis o el asma alérgica.
6. Bronquiectasias centrales.
7. Infiltrados en la radiografía de tórax, aunque pueden estar ausentes entre las regularizaciones de la ABPA.
8. Eosinofilia coincidente con infiltrados en la radiografía de tórax, aunque estos hallazgos pueden no estar presentes durante el tratamiento con glucocorticoides.

59. ¿Cómo se establece el diagnóstico de ABPA?

No existe un consenso mundial sobre el diagnóstico de la ABPA. No obstante, se ha sugerido que los cinco primeros criterios de la tabla 16-3, más algún otro, son necesarios para confirmar el diagnóstico.

60. ¿Cuáles son los criterios para el diagnóstico de la ABPA en pacientes con FQ?

Los criterios propuestos para el diagnóstico de la ABPA en la FQ incluyen:

- Deterioro clínico.
- IgE frente a *Aspergillus*, ya sea por prueba cutánea o serológica.
- Elevación de la IgE sérica (superior a 1.000 ng/ml).
- IgG frente a *Aspergillus*.
- Cambios en la radiografía de tórax.

Existe también una sugerencia de evaluar la IgE total anualmente. Si se encuentra elevada (superior a 500 ng/ml), se debe evaluar la IgE específica frente a *Aspergillus* con pruebas cutáneas o serológicas.

61. Describa el tratamiento de la ABPA.

La base del tratamiento de la ABPA siguen siendo los glucocorticoides orales. Un régimen habitual de tratamiento consiste en administrar prednisona, a 0,5 mg/kg/día durante 1-3 semanas, cambiando después a dosis en días alternos durante 2-3 meses. Una vez que las concentraciones de IgE sérica han disminuido en dos tercios, puede reducirse la dosis y, probablemente, interrumpirse.

62. ¿Cómo se realiza el seguimiento del tratamiento en la ABPA?

Las concentraciones séricas de IgE se miden con frecuencia, de forma mensual inicialmente y con menor frecuencia al estabilizarse la enfermedad. El seguimiento es útil para decidir la reducción de las dosis de prednisona e identificar las recaídas de la ABPA. También pueden ser útiles la espirometría y las radiografías de tórax seriadas.

63. ¿Cómo puede distinguirse entre un ataque de asma y una recaída de ABPA?

Es especialmente difícil, sobre todo en la fibrosis quística. Un ataque de asma asociado con un incremento importante de la IgE (al menos del doble) e infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax sugieren una recaída de la ABPA. Los pacientes con estos hallazgos necesitan un tratamiento más agresivo con glucocorticoides sistémicos.

64. Si la ABPA es una enfermedad relacionada con hongos, ¿por qué no son útiles los tratamientos con antifúngicos?

Leon y Craig revisaron la bibliografía médica relacionada con el empleo de antifúngicos en el tratamiento de la ABPA. Un pequeño estudio controlado realizado por Stevens mostró una mejoría clínica significativa con itraconazol. Wark y colaboradores mostraron un efecto antiinflamatorio del itraconazol en estudios controlados de ABPA estable. Por lo tanto, no está claro si el beneficio se obtiene por el efecto antifúngico. Los antifúngicos pueden ser un tratamiento adicional razonable, sobre todo en pacientes que requieren dosis elevadas de glucocorticoides.

Leon EE, Craig TJ: Antifungals in the treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis. Ann Allergy Asthma Immunol 82:511-516, 1999.

Stevens DA: A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. N Engl J Med 342:756-762, 2000.

Wark PAB, Hensley MJ, Saltos N, et al: Anti-inflammatory effect of itraconazole in stable allergic bronchopulmonary aspergillosis: A randomized controlled trial. J Allergy Clin Immunol 111:952-957, 2003.

65. ¿Por qué es importante la evitación de los hongos?

De forma interesante, a pesar de que las tentativas de eliminar el *Aspergillus* no han sido útiles, las provocaciones naturales o experimentales inducen respuestas inmediatas o retardadas graves. Las exposiciones a concentraciones elevadas de *Aspergillus* deben evitarse, aunque una evitación completa es prácticamente imposible. Esta estrategia también puede prevenir la enfermedad en otros miembros de la familia.

66. ¿Qué hay de otros tratamientos para la ABPA?

Los glucocorticoides orales siguen siendo el tratamiento recomendado. Los glucocorticoides inhalados no han mostrado una prevención importante de las recaídas de ABPA, aunque los nuevos glucocorticoides inhalados en dosis elevadas deben investigarse más a fondo. Los glucocorticoides inhalados son útiles en el tratamiento del asma asociada con la ABPA. La evitación de los desencadenantes asmáticos, ya sea hongos u otros, es importante en el control del asma. La inmunoterapia con *Aspergillus* no está recomendada.

67. ¿Cuál es el pronóstico de la ABPA?

Con la excepción del estadio final de la ABPA, el pronóstico es favorable si la enfermedad se trata y se realiza un seguimiento estrecho. La progresión de una enfermedad puede prevenirse con el empleo precoz de los glucocorticoides sistémicos, aunque la enfermedad puede reagudizarse incluso después de años de remisión.

PÁGINA WEB



American Lung Association: www.lungusa.org

BIBLIOGRAFÍA

1. American Thoracic Society/ European Respiratory Society international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias: Am J Respir Crit Care Med 165:277–304, 2002.
2. Chetty A, Menon RK, Malviya AN: Allergic bronchopulmonary aspergillosis. India J Pediatr 49:203–205, 1982.
3. Cockrill BA, Hales CA: Allergic bronchopulmonary aspergillosis. Annu Rev Med 50:303–316, 1999.
4. Daroowalla F and Raghu G: Hypersensitivity pneumonitis. Compr Ther 23:244–248, 1997.
5. Fan LL: Hypersensitivity pneumonitis in children. Curr Opin Pediatr 14:323–326, 2002.
6. Fink JN, Zacharisen MC: Hypersensitivity pneumonitis. In Middleton E, et al (eds): Allergy, Principles and Practice, 5th ed. New York, Mosby, 1998, pp 994–1004.
7. Greenberger PA: Allergic bronchopulmonary aspergillosis. J Allergy Clin Immunol 110(5):658–692, 2002.
8. Greenberger PA: Allergic bronchopulmonary aspergillosis, allergic fungal sinusitis, and hypersensitivity pneumonitis. Clin Allergy Immunol 16:449–467, 2002.
9. Hinson KFW, Moon AJ, Plummer NS: Bronchopulmonary aspergillosis: A review and report of eight new cases. Thorax 7:317–333, 1952.
10. Knutsen AP, Mueller KR, Hutcheson PS, Slavin RG: Serum anti-*Aspergillus fumigatus* antibodies by immunoblot and ELISA in cystic fibrosis with allergic bronchopulmonary aspergillosis. J Allergy Clin Immunol 93:926–931, 1994.
11. Krasnick J, Meuwissen HJ, Nakao MA, et al: Hypersensitivity pneumonitis: problems in diagnosis. J Allergy Clin Immunol 97:1027–1030, 1996.
12. Leon EE, Craig TJ: Antifungals in the treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis. Ann Allergy Asthma Immunol 82:511–516, 1999.
13. Patel AM, Ryu JH, Reed CE: Hypersensitivity pneumonitis: Current concepts and future questions. J Allergy Clin Immunol 108:661–670, 2001.
14. Patterson R, Roberts M: Classification and staging of allergic bronchopulmonary aspergillosis. In Patterson R, Greenberger P, Roberts M (eds): Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis, Providence RI, Oceanside Publications, 1995.
15. Sansores R, Salas J, Chapela R, et al: Clubbing in hypersensitivity pneumonitis, its prevalence and possible prognostic role. Arch Intern Med 150:1849–1851, 1990.
16. Schuyler M, Cormier Y: The diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. Chest 111:813–816, 1997.
17. Seltzer JM: Building-related illness. J Allergy Clin Immunol 94:351–362, 1994.
18. Stevens DA: A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. N Engl J Med 342:756–762, 2000.
19. Viswanath PK, Banerjee B, Greenberger PA, Fink JN: Allergic bronchopulmonary aspergillosis: challenges in diagnosis. Medscape Respiratory Care 3(6), 1999.
20. Wark PAB, Hensley MJ, Saltos N, et al: Anti-inflammatory effect of itraconazole in stable allergic bronchopulmonary aspergillosis: A randomized controlled trial. J Allergy Clin Immunol 111:952–957, 2003.
21. Yoshizawa Y, Miyake S, Sumi Y, et al: A follow-up study of pulmonary function tests, bronchoalveolar lavage cells, and humoral and cellular immunity in bird fancier's lung. J Allergy Clin Immunol 96:122–129, 1995.
22. Zacharisen MC: Hypersensitivity pneumonitis: knowing what to look for. J Resp Dis 20:523–533, 1999.

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

Pearl A. Barzaga, M.D.

1. ¿Cuáles son las diferencias entre las inmunodeficiencias primarias y secundarias?

Las inmunodeficiencias congénitas o primarias son enfermedades en las que el trastorno genético es intrínseco a las células y tejidos del sistema inmunitario. Por el contrario, las inmunodeficiencias secundarias son enfermedades del sistema inmunitario en el cual el defecto es secundario a una causa extrínseca.

Ejemplos de los efectos secundarios de la inmunodeficiencia secundaria son la malnutrición, la neoplasia, la quimioterapia, los glucocorticoides, la esplenectomía, el síndrome nefrótico, la cirrosis hepática y la infección vírica como el sarampión o el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

2. Enumere los cuatro componentes principales del sistema inmunitario.

1. Humoral (linfocitos B) o inmunidad mediada por anticuerpos.
2. Celular (linfocitos T) o inmunidad mediada por células.
3. Sistema fagocítico.
4. Sistema del complemento.

3. ¿Cuál es la inmunodeficiencia más frecuente entre los cuatro componentes principales del sistema inmunitario?

Del 50 al 65% de los trastornos de inmunodeficiencia primaria se atribuyen a un **defecto** de la **inmunidad humoral** o de **linfocitos B,** y 5-10% a inmunodeficiencias por alteraciones en los linfocitos T. Una inmunodeficiencia combinada que produce disfunciones tanto de los linfocitos B y T es responsable del 20-25% de los trastornos de inmunodeficiencia. Son menos frecuentes los trastornos del sistema fagocítico y del complemento, responsables del 10-15% y menos del 2% de las enfermedades de inmunodeficiencia, respectivamente.

4. Describa las presentaciones clínicas más frecuentes de las inmunodeficiencias primarias.

1. Incremento de la susceptibilidad a infecciones, patógenos oportunistas u organismos con baja virulencia. Las infecciones pueden ser recurrentes, poco habitualmente graves o complicadas, y pueden persistir a pesar de un tratamiento adecuado.
2. Alteraciones autoinmunitarias, inflamatorias, hematológicas o neoplasias malignas, como el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad inflamatoria intestinal, la dermatitis, la púrpura trombocitopénica idiopática, la anemia hemolítica autoinmunitaria y linfomas se asocian con frecuencia.
3. Retraso del crecimiento, diarrea crónica y malabsorción.
4. Reacción grave o infección con vacunas vivas (p. ej., poliomielitis adquirida por vacunación, infección por el bacilo de Calmette-Guérin).
5. Antecedentes familiares de inmunodeficiencia o muerte precoz en la infancia.
6. Características anatómicas o fisiológicas sugestivas de un complejo sindrómico.

Ballow M: Primary immunodeficiency disorders: Antibody deficiency. J Allergy Clin Immunol 109:581-591, 2002.

Bonilla FA, Geha RS: Primary immunodeficiency diseases. J Allergy Clin Immunol 111:S571-S581, 2003.

5. Enumere los principales organismos encontrados en pacientes con defectos de los linfocitos T.

Véase la tabla 17-1.

6. Enumere los organismos más frecuentes encontrados en pacientes con defectos de linfocitos B o anticuerpos.

Véase la tabla 17-1.

7. ¿Qué tipo de linfocitos predomina en la sangre periférica?

El 50 al 70% de los linfocitos de sangre periférica son linfocitos T y el 5-15% son linfocitos B.

Buckley RH: Primary immunodeficiency diseases due to defects in lymphocytes. N Engl J Med 343:1313-1324, 2000.

8. Enumere las pruebas de detección selectiva utilizadas para evaluar a los pacientes con sospecha de inmunodeficiencias.

Véase la tabla 17-2.

9. ¿Qué pruebas adicionales pueden pedirse para una valoración más profunda de la inmunodeficiencia?

Véase la tabla 17-2.

10. Describa las características clínicas de la inmunodeficiencia combinada grave (IDCG).

La IDCG es una enfermedad infrecuente y mortal con deficiencias graves de la función de linfocitos T y B. Las características frecuentes incluyen:

1. Presentación precoz durante los primeros meses de vida.
2. Diarrea crónica.
3. Retraso de crecimiento.
4. Eritrodermia o sarpullido cutáneo.
5. Amígdalas ausentes, ganglios linfáticos y timo pequeños.
6. Infecciones víricas y oportunistas (*Pneumocystis carinii, Candida albicans*).
7. Infecciones bacterianas (sepsis, neumonía, otitis media).
8. Infecciones graves con vacunas vivas.
9. Reacción de injerto contra el huésped a partir de linfocitos maternos o productos sanguíneos no irradiados.

11. Describa las características de laboratorio de la inmunodeficiencia combinada grave (IDCG).

La **linfopenia** a las pocas horas del nacimiento es una **indicación absoluta para descartar una IDCG** dado que es una urgencia pediátrica. El diagnóstico precoz de la IDCG es crucial para la supervivencia. Las características analíticas incluyen:

1. **Linfopenia** (recuento linfocitario absoluto inferior a 2.000/mm^3 en el recién nacido).
2. Circulación reducida de linfocitos T CD3+ en la citometría de flujo.
3. Respuesta proliferativa a mitógenos ausente o baja.
4. Respuesta sérica de inmunoglobulina y anticuerpos ausente o baja.

TABLA 17-1.• MICROORGANISMOS FRECUENTES ASOCIADOS CON DIFERENTES INMUNODEFICIENCIAS DEL SISTEMA DE DEFENSA

	Deficiencia de anticuerpo	Deficiencia celular	Defecto fagocitario	Deficiencia de complemento
Características clínicas	Infecciones senopulmonares recurrentes Sepsis Meningitis aséptica Diarrea crónica Enfermedad autoinmunitaria Incremento de neoplasias	Infecciones diseminadas oportunistas y víricas Dermatitis Candidiasis Diarrea crónica Retraso de crecimiento Incremento de neoplasias	Linfadenitis Celulitis Gingivitis Abscesos hepáticos y pulmonares Osteomielitis	Sepsis por microorganismos encapsulados, meningitis, enfermedades autoinmunitarias
Bacterias	*S. pneumoniae* *S. aureus* *H. influenzae* *P. aeruginosa* *N. meningitidis* *M. hominis* *U. urealyticum* *Salmonella*	Bacterias piógenas *Salmonella typhi* *Campylobacter*	*S. aureus* *P. aeruginosa* *S. Typhi* *S. marcescens* *Klebsiella* *B. cepacia* Bacterias entéricas	Bacterias piógenas *N. meningitidis*, específicamente
Virus	Enterovirus Poliovirus Virus echo Coxsackie Adenovirus	VEB, CMV, VHS, VRS Adenovirus Sarampión Vacunas Molusco contagioso	Ninguno	Ninguno

(Continúa)

TABLA 17-1. • MICROORGANISMOS FRECUENTES ASOCIADOS CON DIFERENTES INMUNODEFICIENCIAS DEL SISTEMA DE DEFENSA *(Cont.)*

	Deficiencia de anticuerpo	Deficiencia celular	Defecto fagocitario	Deficiencia de complemento
Hongos	Ninguno	*C. albicans* *P. carinii* *A. fumigatus* *H. capsulatum* *C. immitis*	*C. albicans* *P. carinii* *A. fumigatus*	Ninguno
Micobacterias	Ninguno	BCG no tuberculosa	BCG no tuberculosa	Ninguno
Protozoos	*G. lamblia*	Criptosporidios		Ninguno

BCG: bacilo de Calmette-Guérin; CMV: citomegalovirus; VEB: virus Epstein-Barr; VHS: virus del herpes simple; VRS: virus respiratorio sincitial.

TABLA 17-2. • DETECCIÓN SELECTIVA INICIAL, PRUEBAS DE LABORATORIO SECUNDARIAS Y TERCIARIAS PARA LA EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN INMUNITARIA

	Detección selectiva	Pruebas secundarias	Pruebas terciarias
Anticuerpo	Cuantificación de inmunoglobulinas: IgG, IgM, IgA, IgE	Subclases de inmunoglobulinas[1] Enumeración de linfocitos B: CD19, CD20 Respuesta específica de anticuerpos[2] Isohemaglutinina IgM frente a antígenos AB0 Proliferación *in vitro* frente a mitógenos[3]	Estudios moleculares para defectos genéticos Neoantígeno bacteriófago ΦX174
Celular	Hemograma (recuento linfocitario absoluto) Radiografía posteroanterior y lateral de tórax para ver la sombra tímica Serología para VIH Pruebas de hipersensibilidad de tipo retardado[4]	Enumeración de linfocitos T: CD2, CD3, CD4, CD8, CD16, CD56 Enumeración CMH I, II	Estudios moleculares para defectos genéticos (CD154, γc) ADA, enzima PNP FISH 22q11 Producción de citocinas Citotoxicidad de células NK (K562) Estudios de tetrámeros
Fagocito	Hemograma (recuento neutrofílico) Prueba de nitroazul de tetrazolio	CD18, CD15s (DAL) Aspirado de médula ósea Evaluación morfológica de los gránulos neutrofílicos Prueba de dihidrorrodamina	Análisis de mutaciones (gp91) Fosforilación de STAT 1 o 4 (IFNγ-IK12) Fagocitosis Ensayos de muerte bactericida intracelular Quimiotaxis

(Continúa)

TABLA 17-2. • DETECCIÓN SELECTIVA INICIAL, PRUEBAS DE LABORATORIO SECUNDARIAS Y TERCIARIAS PARA LA EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN INMUNITARIA *(Cont.)*

	Detección selectiva	Pruebas secundarias	Pruebas terciarias
Complemento	Actividad hemolítica del complemento total (CH50)	Cuantificación de componentes de complemento y análisis funcional	
		AH50[5]	
Otros	Prueba del sudor	Biopsia de la mucosa nasal	
	α_1-antitripsina	Prueba de imagen para fístula transesofágica	

[1]Interpretar con precaución por significación clínica incierta.
[2]Se pueden utilizar títulos de anticuerpos previos y posteriores a toxoide tetánico, toxoide diftérico, pneumovax, HIB, vacuna menomune.
[3]Respuesta de linfocitos B: LPS (lipopolisacárido) de *E. coli*, PWM (mitógeno de la fitolaca); respuesta de linfocitos T: PHA (fitohemaglutinina), conA (concanavalina-A).
[4]Pruebas de hipersensibilidad de tipo retardado utilizando *Candida*, tétanos, difteria, rubéola, histoplasma, tricofito, PPD tuberculínico.
[5]Si se sospecha deficiencia del factor D o properdina.

12. Enumere el defecto genético más frecuente en la IDCG.

La forma más frecuente de IDCG está ligada al cromosoma X y es una **deficiencia común de la cadena gamma** del receptor de interleucina 2 (IL-2) que se encuentra codificado en el *locus* Xq13 y es responsable del 44% de los casos de IDCG. La cadena gamma es una subunidad frecuente, compartida por el receptor de IL-2 y por otros receptores de diversas citocinas (IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21).

13. ¿Cuál es el tratamiento de elección de la IDCG?

El **trasplante de médula ósea** es el tratamiento preferido para la IDCG. Existe una tasa de supervivencia superior al 95% en pacientes con IDCG trasplantados con donantes de médula ósea con HLA idéntico o con haplotipo idéntico en los primeros 3,5 meses de vida. Sin tratamiento, la IDCG es mortal a lo largo del primer año de vida debido a las infecciones secundarias.

14. Enumere el segundo trastorno molecular más frecuente en la IDCG.

La IDCG autosómica recesiva provocada por una **deficiencia de adenosina desaminasa (ADA)** es responsable del 16% de los casos y es el segundo defecto molecular más frecuente. La ADA está implicada en el metabolismo de las purinas y la ausencia de esta deficiencia provoca una acumulación de metabolitos tóxicos.

PUNTOS CLAVE: CARACTERÍSTICAS FRECUENTES EN LA INMUNODEFICIENCIA COMBINADA GRAVE



1. Linfopenia grave.
2. Presentación precoz durante los primeros meses de vida.
3. Amígdalas y tejido linfoide ausentes.
4. Infecciones bacterianas víricas y oportunistas.
5. Inmunodeficiencias de linfocitos T y B.

15. Describa las características únicas de la IDCG por deficiencia de ADA en comparación con otros defectos de la IDCG.

Los pacientes con IDCG por deficiencia de ADA tienen una linfopenia profunda con un recuento leucocitario inferior a 500/mm^3. Tienen una displasia condroósea de la unión costocondral y de la apófisis del hueso ilíaco. En las radiografías, los cuerpos vertebrales muestran «una caja torácica en rosario raquítico», hay anomalías del hueso pélvico y un aspecto «hueso sobre hueso». Puede emplearse el tratamiento semanal con reemplazo enzimático con polietilenglicol-ADA, pero es menos eficaz que el trasplante de médula ósea.

16. ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas de la deficiencia de purina nucleósido fosforilasa (PNP)?

Este trastorno autosómico recesivo codificado en el cromosoma 14q13 es otra deficiencia enzimática relacionada con la vía de las purinas. Existe una linfopenia grave (recuento leucocitario inferior a 500 mm^3) pero, contrariamente a los pacientes con deficiencia de ADA, los pacientes con deficiencia de PNP tienen una función de linfocitos T baja aunque presente y un número normal de linfocitos B y de células citolíticas (*natural killer,* NK). No se asocia con ano-

malías esqueléticas. Los pacientes deficientes en PNP no sólo son susceptibles a infecciones, sino también tienen una tasa de incidencia elevada de neoplasias linforreticulares y enfermedades autoinmunitarias. Las complicaciones neurológicas van desde ataxia a diplejía espástica o retraso mental. No existen anomalías esqueléticas asociadas. El pronóstico es malo.

17. Describa las causas genéticas de IDCG y otras inmunodeficiencias celulares combinadas, incluyendo sus fenotipos linfocíticos.

El defecto frecuente de la cadena gamma del receptor de IL-2 es un trastorno de IDCG ligado al cromosoma X. Un defecto en JAK3, una molécula de señalización asociada con la cadena gamma del receptor, tiene un fenotipo idéntico pero es autosómico recesivo. Otros defectos de citocina incluyen el receptor de IL-7α, que es importante para la señalización de linfocitos T, o del receptor de IL-2α (CD25). Un defecto en la recombinación génica del receptor incluye una mutación en RAG1, RAG2 o alteración en la reparación del ADN, artemis. Un patrón anormal de la vía de nucleótidos se debe a deficiencias de ADA o PNP. Defectos en la señalización del receptor del linfocito T incluyen mutaciones en ZAP-70, CD45, $P56^{lck}$, CD3δ o CD3ε. Una mutación en TAP1, TAP2 o el complejo de subunidades múltiples responsable de la promoción del CMH-2 produce una ausencia de la expresión de CMH-1 o CMH-2 (véase la tabla 17-3).

Ming JE, Stiehm ER, Graham JM: Genetic syndromes associated with immunodeficiency. Immunol Allergy Clin North Am 22, 2002.

18. Resuma los defectos genéticos de las inmunodeficiencias combinada grave y celular.

Véase la tabla 17-3.

19. Cuál es el trastorno de un recién nacido con defecto cardíaco congénito, hipocalcemia y ausencia de timo?

El **síndrome de DiGeorge** se asocia con una dismorfogénesis de los terceros y cuartos arcos branquiales. Los defectos se asocian con una tetania neonatal y complicaciones relacionadas con trastornos cardíacos congénitos durante las primeras 24 horas de vida. El grado de deficiencia de linfocito T es variable y depende de la cantidad de hipoplasia tímica implicada. Se observan infecciones oportunistas en los pacientes con defectos graves de linfocitos T, pero los pacientes con un síndrome de DiGeorge parcial rara vez tienen secuelas inmunológicas. Las concentraciones de inmunoglobulina son normales o elevadas y se encuentran secundariamente afectadas, con una escasa función de anticuerpos o concentraciones de IgA sérica bajas. También es frecuente la dismorfia facial.

20. ¿Cómo se diagnostica el síndrome de DiGeorge?

El síndrome de DiGeorge es una deficiencia de linfocitos T debida a una **eliminación en el cromosoma 22q11** que puede ser detectada con **hibridación fluorescente *in situ*.** El defecto puede ser debido a una transmisión monosómica, autosómica dominante o esporádica. Las variaciones del «síndrome de eliminación de 22q11» además del síndrome de DiGeorge incluyen el síndrome velocardiofacial, el síndrome de Spritzen, el síndrome CATCH 22 (defectos **c**ardíacos, facies **a**normal, hipoplasia **t**ímica, paladar hendido e **h**ipocalcemia) y la anomalía CHARGE (**c**oloboma, enfermedad cardíaca, **a**tresia de coanas, crecimiento **r**etardado, hipoplasia **g**enital y anomalías de la audición o sordera). Los estudios sugieren que el defecto puede ser debido a una mutación en el factor de transcripción génica TBX-1 (*T-box*).

21. ¿Qué es el síndrome de Omenn?

El síndrome de Omenn es un **defecto parcial en los genes *RAG1* o *RAG2*** que provoca:

TABLA 17-3.• RESUMEN DE LOS DEFECTOS GENÉTICOS Y FENOTÍPICOS DE LAS INMUNODEFICIENCIAS COMBINADAS GRAVE Y CELULAR

Defecto genético	Herencia	Cromosoma	Citometría de flujo
Defectos de citocinas			
γc	X	Xq13	T-B+NK–
JAK3	AR	19p13	T-B+NK–
IL-2α receptor	AR	11p13	T↓B+NK+
IL-7α receptor	AR	5p13	T-B+NK+
Reordenamiento del receptor de linfocito B/receptor de linfocito T			
RAG 1 y 2	AR	11p13	T-B-NK+
Artemis	AR	10p13	T-B-NK+
Metabolismo del nucleótido purina			
ADA	AR	20q13-ter	T-B-NK–
PNP	AR	14q13.1	T↓B+NK+
Señalización RCT			
ZAP-70	AR	2q12	CD8-B+NK+
CD3δ	AR	11q23	CD3↓B+NK+
CD3ε	AR	11q23	CD3↓B+NK+
p56^{lck}	AR		T+B+NK+
CD45	AR		T-B +NK↓ y T+B+NK+
Defecto de CMH-1			
TAP 1 y TAP 2	AR	6q21.3	CD8-B+NK+
Defecto de CMH-2			
CIITA	AR	16p13	CD4-B+NK+
RFXANK	AR		
RFX5	AR	1q21	
RFXAP	AR	13q	
Otros			
Disgenesia reticular	AR		T-B-NK-mieloide

PUNTOS CLAVE: CARACTERÍSTICAS FRECUENTES DEL SÍNDROME DE DIGEORGE



1. Inmunodeficiencia de linfocitos T con deficiencia variable de linfocitos B.
2. Timo ausente o hipoplásico.
3. Hipoparatiroidismo.
4. Malformación cardíaca congénita (tetralogía de Fallot, arco aórtico interrumpido tipo B, tronco arterioso, anomalías cardíacas del lado derecho).
5. Dismorfias faciales (hipertelorismo, implantación baja de las orejas, micrognatia, pliegue nasolabial corto, separación ocular antimongoloide).

- Eritrodermia generalizada o descamación.
- Diarrea.
- Hepatosplenomegalia.
- Linfadenopatía generalizada.
- Hipereosinofilia.
- Concentraciones séricas de IgE extremadamente elevadas.
- Infecciones de repetición.

22. Enumere la tríada del síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA).

El **eccema,** la **trombocitopenia con plaquetas pequeñas** y las **infecciones senopulmonares recurrentes** debidas a una inmunodeficiencia se conocen como la tríada SWA. Sin embargo, esta tríada ocurre sólo en un tercio de los casos. El 20% de los pacientes sólo presentan trombocitopenia en el nacimiento. El eccema, de moderado a grave, aparece alrededor del año de edad. Las infecciones se deben a bacterias encapsuladas, como *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae,* pero también pueden ocurrir infecciones oportunistas causadas por *Pneumocystis carinii* o virus. Las principales causas de muerte antes de la adolescencia son el sangrado, la infección y las neoplasias y la vasculitis.

23. ¿Cuál es el defecto en el SWA?

El SWA es un trastorno combinado de linfocitos T y B codificado en el Xp11 con un rasgo recesivo ligado al cromosoma X.

La **proteína SWA** («Wiskott-Aldrich Protein») es crucial para la regulación del citoesqueleto y la polimerización de la actina de las células hematopoyéticas y de los linfocitos. Los pacientes sin la proteína SWA tienen una pérdida de las microvellosidades de superficie en los linfocitos T, una disminución del tamaño plaquetario y un defecto en la función de los linfocitos T. Los portadores de la mutación SWA pueden ser identificados por una inactivación del cromosoma X no aleatoria. El diagnóstico prenatal del SWA puede obtenerse a partir de muestras de vellosidades coriónicas o por amniocentesis.

24. Resuma el tratamiento del SWA.

El **trasplante de médula ósea** antes de los 5 años con hermanos con HLA idéntico o con donantes compatibles no relacionados es el tratamiento de elección. Las inmunoglobulinas intravenosas, los antibióticos y la esplenectomía también pueden estar indicados.

25. ¿Qué tipo de inmunodeficiencia puede tener un niño de unos 12 años de edad confinado a una silla de ruedas?

La **ataxia-telangiectasia** es un trastorno autosómico recesivo asociado con: 1) telangiectasias oculocutáneas; 2) ataxia cerebelosa progresiva, y 3) infecciones senopulmonares recurrentes. La ataxia se presenta cuando el niño empieza a andar y progresa hasta su confinamiento a una silla de ruedas a los 10-12 años de edad. Son características comunes la disfagia y otros síntomas neurológicos. Existe una incidencia de tumores linforreticulares del 15%. En el 95% de los pacientes se observa una **elevación de los niveles de alfa-fetoproteína.** No existe tratamiento eficaz actualmente disponible para la ataxia-telangiectasia y la mayoría de los pacientes muere por infección, neoplasias o secuelas neurológicas progresivas.

26. Describa la inmunodeficiencia presente en la ataxia-telangiectasia.

La inmunidad celular está alterada aunque no ausente (como ocurre en los pacientes con IDCG).

No se observan infecciones oportunistas. Una evaluación más intensa demuestra una linfopenia de linfocitos T con descenso selectivo de las subclases CD4+, una respuesta a mitó-

genos escasa y anergia cutánea. La disgammaglobulinemia se caracteriza por una IgA baja en el 50-80% de los pacientes con concentraciones normales de IgG pero disminución de las concentraciones de IgG2. Las concentraciones de IgM son normales, aunque está en su forma monomérica, y las concentraciones de IgE también están descendidas.

27. ¿Cuál es el defecto subyacente en la ataxia-telangiectasia?

El gen ***ATM*** **(ataxia-telangiectasia mutada)** es una proteincinasa del cromosoma 11q22-23 responsable de la apoptosis, homeostasis del ciclo celular y **reparación del ADN.** Un trastorno en el gen ATM provoca un fallo en la detención del ciclo celular y en la reparación del ADN dañado. Como consecuencia, los pacientes son extremadamente sensibles a la radiación ionizante.

PUNTOS CLAVE: CARACTERÍSTICAS FRECUENTES DE LA ATAXIA-TELANGIECTASIA



1. Telangiectasia oculocutánea.
2. Ataxia cerebelosa.
3. Infección recurrente.
4. Concentración elevada de alfafetoproteína.
5. Tasa elevada de neoplasias.

28. ¿Qué es el síndrome de rotura de Nijmegen (NBS)?

Una mutación en el gen ***NBS1*** (es otro trastorno implicado en mecanismos alterados en la **reparación del ADN.** El gen *NBS1,* localizado en el cromosoma 8q21, codifica una proteína denominada nibrina, que actúa como sustrato del ATM. Las características clínicas de este trastorno autosómico recesivo incluyen microcefalia, retraso en el crecimiento e infecciones senopulmonares recurrentes. Se ha notificado recientemente un defecto similar que afecta al gen *MRE11.* Este gen codifica una proteína asociada con la nibrina.

29. ¿Qué enfermedad se caracteriza por una respuesta inmunitaria anormal frente a la afección del virus de Epstein-Barr (VEB)?

La **enfermedad linfoproliferativa ligada al cromosoma X** o **enfermedad de Duncan** se caracteriza por una susceptibilidad selectiva a la infección por VEB. Los pacientes están inmunológicamente intactos en el momento inicial, pero el 80% desarrolla una mononucleosis mortal o grave o una necrosis hepática tras la exposición al VEB. Los pacientes supervivientes desarrollan una agammaglobulinemia adquirida, aplasia de la médula ósea o linfoma. Los datos de laboratorio muestran una alteración en los linfocitos T, un cociente CD4/CD8 invertido, un descenso de la respuesta proliferativa a mitógenos y una depresión en la actividad de los linfocitos NK. Algunos pacientes fueron inicialmente diagnosticados por error de inmunodeficiencia variable común (IDVC).

30. Describa el defecto molecular en la enfermedad linfopoliterativa ligada al cromosoma X.

El gen *XLP* (X-linked Lymphoproliferative Disease) está codificado en el Xq25. Una mutación de este *locus* produce **un defecto en SAP (SLAM-associated Adapter Protein, proteína adaptadora asociada a SLAM)** o SH2D1A, y permite que la proteína SLAM intervenga en

una señalización descontrolada de la transducción y de la proliferación de linfocitos T y células NK. Sin la SAP, no existe control de los linfocitos T frente a las infecciones por VEB. El trasplante de médula ósea ha sido curativo en algunos pacientes si se realiza a una edad temprana, pero no existe ningún otro tratamiento eficaz para la XLP.

31. ¿Qué es la candidiasis mucocutánea crónica (CMC)?

La CMC es una inmunodeficiencia mediada por linfocitos T con una susceptibilidad a infecciones por *Candida* de las uñas, piel y membranas mucocutáneas. A pesar de una desfiguración extensa por afectación superficial por *Candida*, son raras las infecciones diseminadas. La mayoría de los pacientes tienen una anergia *in vivo* frente a *Candida*. Se desconoce la causa genética de la CMC, pero las variantes tienen una mutación en el gen AIRE (regulador autoinmunitario).

32. Enumere otros acrónimos asociados con CMC.

La CMC también es conocida como **síndrome poliglandular autoinmunitario tipo 1** o **poliendocrinopatía autoinmunitaria-candidiasis-distrofia ectodérmica** debida a su frecuente asociación con anomalías endocrinas autoinmunitarias como el hipotiroidismo, hipoparatiroidismo, hipoadrenalismo, hipogonadismo, anemia perniciosa, vitíligo, alopecia, hepatitis activa crónica y queratoconjuntivitis.

33. Enumere la inmunodeficiencia asociada con la linfopenia CD8.

La linfopenia CD8 se atribuye a **una deficiencia de la proteína-70 asociada con la cadena Z (ZAP-70).** Esta enfermedad autosómica recesiva se debe a un defecto en la tirosincinasa ZAP-70 codificada en el cromosoma 2q12 que es crucial para la transducción del receptor del linfocito T. No se detectan células CD8+ dado que la ZAP-70 es responsable de la selección positiva y negativa en el timo, específicamente de las células CD8+. Las células CD4+, los linfocitos B y las células NK están presentes con un funcionamiento defectuoso de las células CD4+ y los linfocitos B. Otro trastorno con linfopenia de CD8, denominado síndrome del linfocito desnudo I, se expone en la pregunta 35.

34. ¿En qué se diferencian los pacientes con inmunodeficiencia ZAP-70 de los pacientes con IDCG?

A pesar de las similitudes de infecciones recurrentes graves y trastornos del crecimiento, los pacientes con deficiencia ZAP-70 la manifiestan a una edad más tardía y tienen una supervivencia mayor. El tejido linfoide está presente con una arquitectura tímica normal. La citometría de flujo demuestra únicamente ausencia de las células CD8+. La mayoría de los casos con deficiencia ZAP-70 han sido notificados en los menonitas.

35. ¿Qué es el síndrome del linfocito desnudo (SLD)?

El SLD es una enfermedad autosómica recesiva asociada con un defecto del CMH-I codificado en el cromosoma 6p21.3. Una **mutación en el TAP1** o **TAP2** (proteína transportadora asociada con la presentación antigénica) produce **ausencia de la expresión del antígeno CMH-I** en los linfocitos y una linfopenia CD8. Esta enfermedad se caracteriza por infecciones senopulmonares recurrentes, úlceras profundas y enfermedad pulmonar crónica. El SLD tipo 1 se presenta como una forma leve de IDCG y es menos grave que el SLD tipo 2.

36. Describa los defectos del síndrome del linfocito desnudo tipo 2.

El SLD tipo 2 es una enfermedad autosómica recesiva relacionada con un **defecto** en los genes que regulan **la transcripción génica del CMH-II:** RFX5, RFXAP, RFXANK y CIITA. Como resultado, la expresión del antígeno CMH-II es indetectable. Los estudios de laborato-

rio demuestran un nivel bajo de células CD4+ y una linfopenia moderada. La presentación clínica se asemeja a una versión leve del IDCG con órganos linfoides hipoplásicos e infecciones por bacterias, virus y organismos oportunistas. No existe susceptibilidad a la reacción de injerto contra huésped con productos sanguíneos irradiados o frente a la vacunación con BCG (como en los pacientes con IDCG).

37. ¿Cuál es el defecto molecular en el síndrome de Chediak-Higashi?

El síndrome de Chediak-Higashi es una **enfermedad fagocítica,** autosómica recesiva, infrecuente. El defecto se ha asociado con la **proteína LYST** del cromosoma 1q42 y es crucial para el transporte de proteínas y la formación de fagolisosomas. Este trastorno se caracteriza por **gránulos gigantes** presentes en todas las células que contienen lisosomas, **alteración de la quimiotaxis** y actividad anormal de las células NK.

38. Enumere las características clínicas del síndrome de Chediak-Higashi.

1. Infecciones bacterianas recurrentes.
2. Albinismo oculocutáneo parcial.
3. Anomalías neurológicas (retraso mental, convulsiones, nistagmo, neuropatía).
4. Neoplasias linforreticulares de comienzo tardío.

Shiflett SL, Kaplan J, Ward DM: Chediak-Higashi syndrome: A rare disorder of lysosomes and lysosome related organelles. Pigment Cell Res 15: 251-257, 2002.

PUNTOS CLAVE: CARACTERÍSTICAS FRECUENTES DEL SÍNDROME DE CHEDIAK-HIGASHI



1. Albinismo oculocutáneo.
2. Anomalías neurológicas.
3. Infecciones recurrentes.
4. Gránulos gigantes.

39. Enumere algunas deficiencias celulares asociadas con el eje interferón (IFN)-γ/IL-12.

1. Cadena α del receptor de IFNγ (IFNγR1).
2. Cadena β del receptor IFNγ (IFNγR2).
3. Subunidad p40 de IL-12 (IL-12β).
4. Cadena β1 del receptor IL-12 (IL-12Rβ1).
5. STAT-1.

Todas estas mutaciones producen una susceptibilidad a los microorganismos intracelulares como la *Salmonella* o micobacterias no tuberculosas debido a un defecto en el eje IFNγ /IL-12. La IL-12 induce la producción de IFNγ por los linfocitos Th1 y las células NK. Sin IFNγ, las células mononucleares y los fagocitos no pueden iniciar los mecanismos citotóxicos.

40. Enumere los cinco organismos más frecuentes que afectan a los pacientes con enfermedad granulomatosa crónica (EGC).

- *Staphylococcus aureus.*
- *Serratia marcescens.*
- *Burkholderia cepacia.*

- *Nocardia* spp.
- *Aspergillus* spp.

41. Explique por qué los pacientes con EGC son susceptibles a las infecciones por microorganismos catalasa-positivos.

La EGC es una enfermedad fagocítica que se debe a un **defecto en el sistema de la NADPH oxidasa**, precisado para la muerte microbiana intracelular a partir de la producción de peróxido de hidrógeno e hipoclorito. Dado que los organismos catalasa-positivos son capaces de evitar el estallido respiratorio rompiendo ellos mismos sus propios peróxidos de hidrógeno, los pacientes con EGC son vulnerables a las bacterias catalasa-positivas y a las infecciones fúngicas. Los abscesos hepáticos estafilocócicos son patognomónicos de la EGC. Las infecciones causadas por los microorganismos citados anteriormente producen enfermedad pulmonar, hepática, cutánea, ósea y de ganglios linfáticos y granulomas obstructivos en el aparato digestivo y el sistema genitourinario.

Holland SM: Update on phagocytic defects. Pediatr Infect Dis J 22:87-88, 2003.

42. ¿Cómo se diagnostica la EGC?

El diagnóstico se realiza demostrando la incapacidad de las células fagocíticas para eliminar microorganismos ingeridos a través de una ausencia de la reducción del colorante con la prueba de nitroazul de tetrazolio. Un método nuevo incluye la medición de la producción reducida de iones superóxido con citometría de flujo con colorante de dihidrorrodamina. El análisis molecular del sistema NADPH oxidasa confirma el diagnóstico. El 70% de los casos de EGC está ligado al cromosoma X debido a un defecto en la subunidad **gp91^{phox}.** Las mutaciones en las otras tres subunidades del sistema NADPH oxidasa provocan una forma autosómica recesiva de la EGC, siendo la segunda mutación más frecuente la subunidad **gp47^{phox}.** Las mujeres portadoras del gen EGC pueden detectarse por lionización.

43. ¿Cuáles son las características clínicas del síndrome de hiperglobulinemia E (hiper-IgE) o síndrome de Job?

Este síndrome se caracteriza por infecciones estafilocócicas recurrentes de la piel, pulmones y vísceras que producen abscesos, neumatoceles y bronquiectasias. Las características clínicas son el eccema grave, rasgos faciales burdos, concentraciones extremadamente elevadas de IgE y anomalías estructurales como retención de la dentadura primaria, osteoporosis y fracturas esqueléticas. El síndrome de hiperglobulinemia es una enfermedad autosómica rara con formas tanto dominantes como recesivas. Se desconoce el defecto genético pero puede relacionarse con una expresión excesiva de la IL-4 o una mutación en la regulación de los linfocitos T. Algunos estudios muestran una relación con la región proximal del cromosoma 4q.

PUNTOS CLAVE: CARACTERÍSTICAS FRECUENTES DEL SÍNDROME HIPER-IgE



1. Elevación de la IgE sérica.
2. Características faciales toscas.
3. Abscesos estafilocócicos, cutáneos y viscerales.
4. Anomalías óseas y dentales.

44. Describa los rasgos clínicos de la deficiencia de adhesión leucocitaria (DAL).

- Separación retardada del cordón umbilical u onfalitis.
- Infecciones recurrentes cutáneas del aparato respiratorio superior e inferior y perirrectales.
- Enterocolitis necrosante.
- Gingivitis o periodontitis.
- Leucocitosis.
- Alteración en la curación de heridas.
- Ausencia de supuración.
- Ausencia de leucocitos en la prueba de ventana cutánea.

45. Nombre el defecto asociado con DAL-1.

La DAL de tipo 1 es una mutación **en el gen que codifica la CD18** o **cadena** β **común a las moléculas B_2 de las integrinas.** Los complejos CD18 junto con CD11A, CD11B y CD11C forman heterodímeros: los leucocitos funcionan asociados con moléculas LFA-1 y los receptores del complemento CR3 y CR4. Sin el LFA-1, las células leucocitarias son incapaces de unirse a la ICAM-1 y de mediar en la adhesión de las células endoteliales para su posterior diapédesis hacia los lugares de infección.

46. Nombre el defecto asociado con DAL-2.

La DAL tipo 2 es un defecto en el transportador GDP-fucosa que conlleva una **ausencia de la unión sialil-Lewis-X** a la molécula de adhesión selectina E. Los leucocitos se unen al endotelio para iniciar su pegamiento y rodadura mediante la unión del sialil-Lewis-X a la selectina E. En los pacientes con DAL-2 se observa retraso mental y talla baja, además de las características clínicas de los pacientes con DAL-1.

47. ¿Cuáles son las características clínicas de la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (ALX)?

El 85% de la **hipogammaglobulinemia de comienzo precoz** es secundaria a una ALX. La ALX es una deficiencia de anticuerpos que afecta únicamente a varones y, generalmente, se presenta cuando la transferencia pasiva de anticuerpos maternos disminuye alrededor del sexto mes de vida. Los linfocitos B circulantes representan menos del 2% de los linfocitos. La ausencia de inmunoglobulinas produce **infecciones bacterianas recurrentes. No existe tejido amigdalino ni linfoide.** Los linfocitos T no están afectados y, por lo tanto, responden bien a las infecciones víricas con excepción de las infecciones crónicas por enterovirus, la poliomielitis asociada a vacunas y la artritis por *Ureaplasma* o *Mycoplasma*.

48. Explique la alteración genética en la ALX.

La tirosincinasa de Bruton (Bruton's tyrosine kinase, BTK) es una tirosincinasa observada en una subpoblación de linfocitos B y es importante para la diferenciación de estas células y la transducción de señal del receptor de linfocito B. La **mutación en la BTK** está codificada en el cromosoma Xq22 y altera el desarrollo precoz de los linfocitos B. Se puede emplear citometría de flujo para detectar la ausencia de expresión de la BTK. Las mujeres portadoras de la mutación de BTK pueden ser identificadas por una inactivación no aleatoria del cromosoma X en sus linfocitos B.

49. Enumere los defectos genéticos en la agammaglobulinemia.

- BTK.
- Mutación de la cadena pesada de IgM.
- Mutación del subrogado de la cadena ligera λ5/14.1 (CD179B).

- Mutación de la cadena Igα del receptor del linfocito B (CD79A).
- BLNK (proteína transductora de señal para unión del linfocito B).

Todos estos defectos moleculares producen ausencia de linfocitos B circulantes dado que el desarrollo de dichas células se encuentra alterado en cualquiera de sus estadios. Con la excepción de la mutación BTK en la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, los cuatro defectos genéticos restantes son autosómicos recesivos.

50. ¿Cuál es la causa de la inmunodeficiencia hiper-IgM ligada al cromosoma X (X-HIM)?

La X-HIM se codifica en el cromosoma Xq26 presentándose como una hipogammaglobulinemia similar a la de ALX, con la excepción de **concentraciones normales o elevadas de IgM en el suero.** Los pacientes con una deficiencia X-HIM no pueden producir el **ligando CD40** (**CD154** o miembro 5 de la superfamilia de factores de necrosis tumoral). El ligando CD40 se expresa en los linfocitos T activados y es necesario para el cambio de clase de inmunoglobulinas a través de la interacción del CD40 con los linfocitos B. Un defecto en el CD40 de los linfocitos B tiene un fenotipo idéntico al de la deficiencia del ligando CD40, pero su herencia tiene un rasgo autosómico recesivo.

PUNTOS CLAVE: CARACTERÍSTICAS FRECUENTES DE LA AGAMMAGLOBULINEMIA LIGADA AL CROMOSOMA X



1. Ausencia o niveles bajos de linfocitos B circulantes.
2. Ausencia de tejido linfoide.
3. Linfocitos T normales.
4. Infecciones senopulmonares recurrentes.
5. Meningoencefalitis enterovírica crónica.
6. Poliomielitis paralítica asociada con vacunas.

51. ¿Cuáles son las características clínicas de la deficiencia X-HIM?

Dado que la mutación en X-HIM es **un defecto del linfocito T,** los pacientes tienen una sensibilidad a *Pneumocystis carinii, Histoplasma* spp. o criptosporidios. La hipogammaglobulinemia provoca infecciones bacterianas recurrentes frecuentes. Son relativamente frecuentes la neutropenia y la anemia aplásica inducida por parvovirus. Se encuentra una mayor incidencia de neoplasias y enfermedad hepatobiliar, incluyendo una colangitis esclerosante.

52. Resuma las causas genéticas de la inmunodeficiencia X-HIM.

- Deficiencia del ligando CD40 ligada al cromosoma X (Xq26).
- Deficiencia de NEMO o IKKγ ligada al cromosoma X (Xq28).
- Deficiencia autosómica recesiva de CD40 (cromosoma 20).
- Deficiencia autosómica recesiva de AID (cromosoma 12p13).

53. ¿Cuáles son las características clínicas de la deficiencia X-HIM tipo 2 (X-HIM2)?

La X-HIM2 es otra deficiencia autosómica recesiva con hiper-IgM debida a un defecto en la enzima editora del ARN, denominada citidina desaminasa inducida por activación, que es necesaria para el cambio de clase y la hipermutación somática de los genes de inmunoglobulina. Contrariamente a la X-HIM, la neumonía por *Pneumocystis carinii*, los trastornos hema-

PUNTOS CLAVE: CARACTERÍSTICAS FRECUENTES DE LA INMUNODEFICIENCIA HIPER-IgM LIGADA AL CROMOSOMA X



1. Deficiencia del ligando CD40.
2. Elevación de IgM sérica con concentraciones bajas de IgA, IgG e IgE.
3. Neutropenia.
4. Neumonía por *Pneumocystis carinii.*
5. Infecciones piógenas recurrentes.

tológicos autoinmunitarios y la neutropenia son menos frecuentes. Los pacientes con X-HIM2 también tienen una linfadenopatía masiva característica y una hiperplasia linfoide intestinal.

54. ¿Cuáles son las características clínicas del X-HIM3 atribuido a la mutación NEMO?

La X-HIM3 se codifica en el Xq28 como una mutación genética IKBKG que afecta al modulador esencial del factor nuclear κβ (NEMO). El NEMO es crítico para la activación de la transcripción del factor NF-κβ. La X-HIM3 se presenta como **una disgammaglobulinemia** y **displasia ectodérmica anhidrótica** de la cabeza, dientes y glándulas sudoríparas. Las variantes de la mutación IKBKG se asocian con osteoporosis y linfedema. La pérdida de función de la línea germinal dominante ligada al cromosoma X es letal en varones y se presenta como una incontinencia de pigmento en las mujeres.

Jain A, Ma CA, Liu S, et al: Specific missense mutations in NEMO result in hyper-IgM syndrome with hypohydrotic ectodermal dysplasia. Nat Immunol 2:223-228, 2001.

55. Enumere las inmunodeficiencias primarias con mayor significación clínica presentes en la edad adulta.

La **inmunodeficiencia variable común** (IDVC) o la hipogammaglobulinemia adquirida se presenta con una incidencia de 1/25.000 a 1/66.000. La IDVC es una inmunodeficiencia mediada por anticuerpos con una herencia variable. Se desconoce la causa de esta enfermedad heterogénea pero, probablemente, más de un gen sea responsable en la IDVC. Todos los casos se caracterizan por hipogammaglobulinemia superior a dos desviaciones estándar para el nivel medio adecuado para esa edad y una alteración específica de la respuesta de anticuerpos. El recuento de linfocitos B periféricos es normal con una función variable de los linfocitos T y de la respuesta a mitógenos.

56. Describa las manifestaciones clínicas de la IDVC.

- Infecciones bacterianas senopulmonares recurrentes.
- Granulomas no caseinizantes en la piel y en las vísceras.
- Edad de presentación bimodal, a los 5-15 años y 25-45 años.
- Enfermedad autoinmunitaria o citopenias autoinmunitarias.
- Aumento de la incidencia de neoplasias del aparato digestivo o del sistema linfoide.
- Un 10% de incidencia de atopia.
- Diarrea crónica y malabsorción.
- Infecciones enterovíricas crónicas o meningoencefalitis.
- Hiperplasia linfoide intestinal y esplenomegalia.

Cunningham-Rundles C: Common variable immunodeficiency. Curr Allergy Asthma Rep 1:421-429, 2001.

57. Enumere el diagnóstico diferencial para un paciente con hipogammaglobulinemia.

- Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X.
- Inmunodeficiencia variable común.
- Enfermedad linfoproliferativa ligada al cromosoma X.
- Agammaglobulinemia autosómica recesiva.
- Síndrome hiper-IgM.
- Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia.
- Deficiencia de ICOS.

58. ¿Qué es la deficiencia ICOS?

La deficiencia ICOS es una enfermedad autosómica recesiva que se presenta con panhipogammaglobulinemia. Sin embargo, la proliferación linfoide y la autoinmunidad observadas de forma característica en la IDVC están ausentes. El número de linfocitos B es bajo (1-4%). La ICOS es un análogo coestimulador de CD28 expresado en los linfocitos T activados que estimula la producción de IL-10, necesaria para los linfocitos B de memoria y las células plasmáticas.

Grimbacher B, Hutloff A, Schlesier M, et al: Homozygous loss of ICOS is associated with adult-onset common variable immunodeficiency. Nat Immunol 4:261-268, 2003.

59. ¿Cómo se trata la IDVC?

Las infusiones de inmunoglobulinas intravenosas se administran, durante toda la vida, en dosis de 300-600 mg/kg cada 3-4 semanas, y pueden ajustarse para alcanzar una concentración de IgG superior a 500 mg/dl. Pueden necesitarse antibióticos, además de las inmunoglobulinas intravenosas. A veces es necesario administrar trimetroprim-sulfametoxazol profiláctico cuando existe una disminución grave de la función de los linfocitos T. Contrariamente a las inmunodeficiencias de linfocitos T, el trasplante de médula ósea o la terapia génica no son opciones terapéuticas.

PUNTOS CLAVE: INMUNODEFICIENCIA VARIABLE COMÚN



1. La IDVC es la inmunodeficiencia primaria de presentación clínica más frecuente en la edad adulta.
2. La IDVC es una inmunodeficiencia mediada por anticuerpos con una herencia variable.
3. El diagnóstico se basa en los hallazgos de hipogammaglobulinemia y alteración de la respuesta de anticuerpos.
4. La IDVC se trata con inmunoglobulinas intravenosas durante toda la vida.

60. ¿Cuál es la inmunodeficiencia primaria común más frecuente?

La **deficiencia selectiva de IgA** es la inmunodeficiencia primaria más frecuente con una incidencia de hasta 1/300-1/700. La mayoría de los casos están **clínicamente asintomáticos.** Sin embargo, en estos pacientes existe una frecuencia de asociación con infecciones senopulmonares, enfermedad pulmonar crónica e infecciones genitourinarias, cáncer gástrico,

linfoma, atopia y enfermedad autoinmunitaria. Las infecciones se limitan a las membranas mucosas. Un haplotipo CMH compartido podría explicar la elevada incidencia de deficiencia de IgA y de IDVC entre los miembros de una familia.

61. Enumere las causas secundarias de la inmunodeficiencia de IgA.
La deficiencia secundaria de IgA puede ocurrir por el empleo de fármacos como la fenitoína, la sulfasalazina, el plaquenil y la D-penicilamina. El descenso de la IgA puede resolverse, o no, con la interrupción del fármaco.

62. Enumere los cuatro criterios que definen la deficiencia selectiva de IgA.
1. IgA sérica < 7,0 mg/dl.
2. Concentraciones séricas de IgG e IgM normales.
3. Inmunidad mediada por células normal.
4. Producción de anticuerpos normal.

Cunningham-Rundles C: Physiology of IgA and IgA deficiency. J Clin Immunol 21:303-309, 2001.

63. ¿Qué otros trastornos de la inmunodeficiencia se asocian frecuentemente con la deficiencia de IgA?
La deficiencia de IgA se observa frecuentemente asociada con la IDVC y la ataxia-telangiectasia. Del 15 al 20% de los pacientes con déficit de IgA tienen deficiencia de subclases de inmunoglobulinas, especialmente IgG2 e IgG4.

64. ¿Pueden administrarse inmunoglobulinas intravenosas para tratar a los pacientes sintomáticos con una deficiencia selectiva de IgA?
No. La deficiencia selectiva de IgA se produce por la ausencia de la IgA secretora. Las inmunoglobulinas intravenosas no aportan cantidades significativas de IgA para su reemplazo. Pueden producirse reacciones anafilácticas cuando se administran estas inmunoglobulinas debido a la formación de anticuerpos anti-IgA. Éstos están presentes en los productos sanguíneos y las reacciones transfusionales pueden producirse si no se lavan las bolsas de concentrado de hematíes. En las personas sintomáticas, se administran antibióticos. En la deficiencia de IgA con asociación de deficiencias de subclases puede merecer la pena intentar el tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas.

PUNTOS CLAVE: DEFICIENCIA SELECTIVA DE IgA



1. Es la **inmunodeficiencia primaria más frecuente** con una incidencia de hasta 1/300-1/700 personas.
2. La mayoría de los casos son clínicamente asintomáticos.
3. Los síntomas pueden incluir infección senopulmonar, enfermedad pulmonar crónica, infección genitourinaria, cáncer gástrico, linfoma, atopia y enfermedad autoinmunitaria.
4. Los cuatro criterios definitorios son: 1) IgA sérica inferior a 7,0 mg/dl; 2) concentraciones séricas normales de IgG e IgM; 3) inmunidad mediada por células normal, y 4) producción normal de anticuerpos.

65. Explique la hipogammaglobulinemia transitoria del lactante.
Este trastorno autolimitado se presenta, generalmente, como una hipogammaglobulinemia prolongada y exagerada a los 6 meses de edad y se cura alrededor de los 4 años. Clínicamen-

te, los pacientes tienen infecciones senopulmonares recurrentes típicas de la hipogammaglobulinemia pero su respuesta es normal a los anticuerpos específicos. El diagnóstico se realiza de forma retrospectiva cuando la concentración de inmunoglobulina vuelve a la normalidad. Este trastorno se debe, probablemente, a un retraso en la maduración de la asistencia de los linfocitos T necesaria para la producción de anticuerpos.

66. Describa las características diferenciales de los pacientes con deficiencia específica de anticuerpos con concentraciones normales de inmunoglobulinas o deficiencia de la función de anticuerpos.

Esta deficiencia se observa en pacientes con alteración de la respuesta de anticuerpos frente a infecciones o vacunaciones pero cifras normales de linfocitos B, inmunoglobulinas y sus subclases. El número de linfocitos T y su funcionamiento también son normales. La mayoría de los pacientes tienen una edad de 3 a 6 años, con una respuesta escasa frente a los antígenos polisacáridos. Este trastorno puede representar un retraso en la maduración humoral.

67. ¿Cuál es la significación clínica de la deficiencia de subclases IgG?

Se sigue debatiendo si las deficiencias de subclases de IgG constituyen una inmunodeficiencia verdadera. Las personas sanas sin infecciones recurrentes también tienen concentraciones séricas bajas de las subclases de IgG. La mayoría están clínicamente asintomáticos, pero se ha notificado una incidencia aumentada de infecciones víricas del aparato respiratorio superior e inferior. La deficiencia de subclases de IgG se define como cualquier deficiencia de subclase de inmunoglobulina inferior a dos desviaciones estándar de la media para la edad.

68. Enumere las deficiencias de subclases más frecuentes en adultos y niños.

La IgG3 y la IgG2 son las deficiencias de subclases más frecuentes en adultos y niños, respectivamente. La subclase IgG2 es importante en la respuesta frente a antígenos polisacáridos, como neumococos y *Haemophilus influenzae.* La respuesta frente a antígenos proteicos y conjugados de vacunas demuestra, generalmente, la respuesta de subclases de IgG3 e IgG1.

69. ¿Qué inmunodeficiencia primaria precisa tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas?

Estas inmunoglobulinas son una mezcla de plasma procedente de 3.000 a 10.000 donantes sanos que contiene la mayoría de los anticuerpos IgG y trazas de IgA e IgM. Se emplean para el tratamiento de trastornos mediados por anticuerpos como son ALX, IDVC y HIM. Están indicadas para las deficiencias de anticuerpos de las inmunodeficiencias combinadas, como IDCG, SWA, AT, síndrome de DiGeorge y XLP. Se plantea el uso de inmunoglobulinas intravenosas, en casos difíciles o graves de deficiencias de IgA, en la IgG con una respuesta escasa de anticuerpos, en la THI, y en la SADNI después del fracaso del tratamiento profiláctico con antibióticos.

Schwartz SA: Intravenous immunoglobulin treatment of immunodeficiency disorders. Pediatr Clin North Am 47:1355-1369, 2000.

70. ¿Cuáles son los microorganismos más frecuentes observados en los defectos de complemento?

La deficiencia de complemento puede presentarse con una susceptibilidad a infecciones, angioedema o enfermedades reumatológicas. Los pacientes con deficiencias de los **componentes primarios (C1, C4, C2)** generalmente presentan **infecciones bacterianas piógenas recurrentes** y **trastornos autoinmunitarios.** Las **infecciones invasivas por *Neisseria*** se observan, generalmente, en pacientes con defectos en los **componentes líticos terminales (C5-C9)** y **deficiencia de properdina.** Una deficiencia del factor crucial C3 produce infecciones graves por bacterias encapsuladas, infecciones por *Neisseria* y enfermedades autoinmunitarias.

71. Enumere los trastornos más frecuentes del complemento.

La **deficiencia de C2** es el trastorno hereditario más frecuente del complemento; se presenta en 1 de cada 10.000 personas.

PÁGINAS WEB



1. Clinical Immunology Society: www.clinimmsoc.org
2. European Society for Immune Deficiencies (ESID): www.esid.org
3. Immune Deficiency Foundation: www.primaryimmune.org
4. Immunodeficiency Resource: www.uta.fi/imt/bioinfo/idr
5. Immunology Link: www.immunologylink.com
6. Jeffrey Modell Foundation: www.jmfworld.com
7. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM): www.ncbi.nlm.nih.gov/omim

BIBLIOGRAFÍA

1. Ballow M: Primary immunodeficiency disorders: Antibody deficiency. J Allergy Clin Immunol 109:581–591, 2002.
2. Bonilla FA, Geha RS: Primary immunodeficiency diseases. J Allergy Clin Immunol 111:S571–S581, 2003.
3. Bonilla FA: Antibody deficiency. In Leung D, Sampson HA, Geha RS, Szefler SJ (eds): Pediatric Allergy: Principles and Practice. St. Louis, Mosby, 2003, pp 88–98.
4. Bonilla FA, Geha RS: CD154 deficiency and related syndromes. Immunol Allergy Clin North Am 21:65–89, 2001.
5. Buckley RH: Primary cellular immunodeficiencies. J Allergy Clin Immunol 109:747–757, 2002.
6. Buckley RH: Primary immunodeficiency diseases due to defects in lymphocytes. N Engl J Med 343:1313–1324, 2000.
7. Cunningham-Rundles C: Physiology of IgA and IgA deficiency. J Clin Immunol 21:303–309, 2001.
8. Cunningham-Rundles C: Common variable immunodeficiency. Curr Allergy Asthma Rep 1:421–429, 2001.
9. Cunningham-Rundles C: Primary immunodeficiency diseases. In Adelman DC, Casale TB, Corren J (eds): Manual of Allergy and Immunology, 4th ed. Philadelphia, Lippincott, 2002, pp 397–417.
10. Fischer TJ, Gruchalla RS, Alam R, et al (eds): Immunodeficiencies. In Allergy and Immunology Medical Knowledge Self-Assessment Program, 3rd ed. Milwaukee, AAAI-ACP, 2003, pp 289–346.
11. Geha RS: Approach to the child with recurrent infections. In Leung D, Sampson HA, Geha RS, Szefler SJ (eds): Pediatric Allergy: Principles and Practice. St. Louis, Mosby, 2003, pp 81–87.
12. Grimbacher B, Hutloff A, Schlesier M, et al: Homozygous loss of ICOS is associated with adult-onset common variable immunodeficiency. Nat Immunol 4:261–268, 2003.
13. Holland SM: Update on phagocytic defects. Pediatr Infect Dis J 22:87–88, 2003.
14. Jain A, Ma CA, Liu S, et al: Specific missense mutations in NEMO result in hyper-IgM syndrome with hypohydrotic ectodermal dysplasia. Nat Immunol 2:223–228, 2001.
15. Javier FC, Moore CM, Sorenson RU: Distribution of primary immunodeficiency diseases diagnosed in a pediatric tertiary hospital. Ann Allergy 84:25–30, 2002.
16. Lekstrom-Himes JA , Gallin JI: Immunodeficiency diseases caused by defects in phagocytes. N Engl J Med 343:1703–1714, 2000.
17. Ming JE, Stiehm ER, Graham JM: Genetic syndromes associated with immunodeficiency. Immunol Allergy Clin North Am 22, 2002.
18. Notarangelo LD: T-cell immunodeficiencies. In Leung D, Sampson HA, Geha RS, Szefler SJ (eds): Pediatric Allergy: Principles and Practice. St. Louis, Mosby, 2003, pp 99–109.
19. Schwartz SA: Intravenous immunoglobulin treatment of immunodeficiency disorders. Pediatr Clin North Am 47:1355–1369, 2000.
20. Shiflett SL, Kaplan J, Ward DM: Chediak-Higashi syndrome: A rare disorder of lysosomes and lysosome related organelles. Pigment Cell Res 15: 251–257, 2002.

INMUNOTERAPIA

Cristina Porch-Curren, M.D.

1. ¿Qué es la inmunoterapia?

La inmunoterapia es una modalidad de tratamiento para la enfermedad alérgica mediada por la IgE. Se inyectan dosis crecientes del alérgeno específico en el paciente alérgico, a lo largo del tiempo. En la fase de iniciación, las inyecciones se administran típicamente 1-2 veces/semana y en la fase de mantenimiento, los pacientes reciben una inyección mensual estable. Habitualmente, el mantenimiento puede conseguirse en 4-6 meses.

2. Describa la dosis de mantenimiento.

La dosis de mantenimiento es la cantidad típica de alérgeno tolerado para conseguir una respuesta clínica sostenida. Se ha estimado que esta dosis oscila entre 5 y 20 μg para la mayoría de los alérgenos. Las dosis se han basado en estudios con ácaros, gatos, gramíneas y ambrosía. El mantenimiento con veneno de himenóptero tiende a ser superior, 100 μg. Con frecuencia, estas dosis se ajustan a los síntomas o reacciones individuales. Cuando un paciente alcanza la dosis de mantenimiento, el intervalo entre las inyecciones puede aumentar a 4-6 semanas.

3. ¿Cómo afecta la inmunoterapia al sistema inmunitario?

Todavía se desconoce qué cambio inmunológico específico es más importante en una buena respuesta clínica (tabla 18-1). Los cambios que parecen ser la base para la mejoría de los síntomas incluyen:

- Cambios en anticuerpos.
- Cambios en citocinas.
- Cambios celulares.

TABLA 18-1. • CAMBIOS INMUNOLÓGICOS OBSERVADOS CON INMUNOTERAPIA

Parámetro inmunológico	Cambio
IgG específica de alérgeno	Aumenta
IgE específica de alérgeno, inicialmente	Aumenta
IgE específica de alérgeno con el tiempo	Disminuye
Aumento estacional en IgE específica de alérgeno	Disminuye
TH2:TH1 (cociente)	Disminuye
Sensibilidad de los basófilos	Disminuye
Número de mastocitos	Disminuye en órganos de choque
Número de eosinófilos	Disminuye en órganos de choque
Linfocitos T supresores, CD8	Aumenta en sangre periférica
Linfocitos T CD4	Disminuye en sangre periférica
Receptor de IgE de afinidad baja en los linfocitos B	Disminuye

4. Describa los cambios en los anticuerpos.

Se ha propuesto que la IgG específica del alérgeno puede funcionar como un «anticuerpo bloqueante» para evitar la cascada alérgica. Sin embargo, los datos también sugieren que éste no es el caso porque el aumento de IgG ocurre después de haberse obtenido un beneficio clínico. Específicamente, parece que los aumentos de IgG1 se siguen de un aumento en IgG4. Se han observado cambios en la IgE. Los aumentos y disminuciones en la IgE ocurren dependiendo del momento en que se inicie la inmunoterapia.

5. Describa los cambios en las citocinas.

No hay acuerdo unánime sobre si el cambio del patrón Th2 a Th1 se debe a la regulación al alza del Th1 o a la regulación a la baja del Th2. A fin de cuentas, el cambio de equilibrio hacia Th1 parece consistente. Este cambio refleja una disminución relativa de las citocinas Th2 (interleucina [IL]-4, IL-5 e IL-13) y un aumento en las citocinas Th1 (IL-2, interferón [IFN]-γ e IL-12). En la inmunoterapia de veneno, se ha mostrado que la IL-10 es crítica para el desarrollo de una respuesta al tratamiento.

6. ¿Cuáles son los cambios celulares?

También se han notado cambios celulares específicos con la inmunoterapia, habiéndose documentado cambios en los basófilos, mastocitos, eosinófilos y linfocitos.

PUNTOS CLAVE: CAMBIOS INMUNITARIOS CON LA INMUNOTERAPIA



1. Aumento en la IgE específica de alérgeno.
2. Disminución del aumento estacional típico en la IgE específica de alérgeno.
3. Cambio en las citocinas Th2 a Th1.
4. Disminución en células mediadoras de alergia.

7. ¿Qué evaluaciones clínicas y de laboratorio se utilizan para decidir si un paciente se beneficiará de la inmunoterapia?

Los candidatos a inmunoterapia son los pacientes con enfermedades alérgicas mediadas por la IgE, como rinitis alérgica, asma alérgica o alergia al veneno de himenópteros. Debería quedar bien documentado que la alergia es la causa de los síntomas mediante la anamnesis, la exploración física y las pruebas complementarias, incluyendo pruebas cutáneas, RAST o ambas cosas. Los datos también sugieren que la inmunoterapia puede funcionar en la dermatitis atópica.

8. ¿Qué otros aspectos deben considerarse en la evaluación de un paciente para inmunoterapia?

Debe determinarse si el paciente puede tolerar médicamente la inmunoterapia y la posibilidad de una reacción sistémica. Por ejemplo, un paciente con enfermedad cardiovascular grave o con alteración pulmonar con múltiples enfermedades médicas concurrentes no es el candidato ideal. Para evaluar el estado pulmonar, el FEV_1 debería ser > 70%. También deben entrar en consideración otras modalidades de tratamiento, como la cantidad de medicación utilizada, el grado de control de síntomas con medicación y la capacidad de evitar el alérgeno agresor. Se debería considerar comenzar la inmunoterapia tras una entrevista informada con el paciente acerca del cumplimiento, riesgos y beneficios.

9. Describa los riesgos de inmunoterapia.

El mayor riesgo de la inmunoterapia es una reacción anafiláctica. Las reacciones sistémicas pueden variar en gravedad y variar desde un prurito leve hasta una anafilaxia potencialmente mortal que comprenda broncoconstricción y colapso cardiovascular. Un estudio que evaluaba las mortalidades secundarias a las pruebas cutáneas y la inmunoterapia en alergia desde 1945 a 1987 documentó 46 muertes. Cuarenta ocurrieron tras inyecciones de inmunoterapia y seis tras pruebas cutáneas. La tasa de reacciones sistémicas ha variado desde el 0,5 al 7% en diferentes estudios.

Lockey R, Benedict L, Turkeltaub P, et al: Fatalities from immunotherapy and skin testing. J Allergy and Clin Immunol 79:660-677, 1987.

10. ¿Cuáles son las contraindicaciones de la inmunoterapia?

- La inmunoterapia no debería iniciarse durante el embarazo por aumento del riesgo de la anafilaxia en la fase de incremento de dosis crecientes y el riesgo de hipoxia fetal con una reacción sistémica. Sin embargo, se ha aceptado la continuación de inmunoterapia con dosis de mantenimiento.
- El cáncer, enfermedad autoinmunitaria y la inmunodeficiencia son también contraindicaciones. El efecto sobre el sistema inmunitario no se conoce bien.
- El asma incontrolada plantea un aumento del riesgo de reacciones sistémicas mortales.
- Los betabloqueantes inhiben la respuesta al tratamiento en caso de una reacción.
- También hay preocupación sobre la respuesta al tratamiento en pacientes que toman un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA).

PUNTOS CLAVE: RIESGOS DE LA INMUNOTERAPIA



1. El mayor riesgo de la inmunoterapia es una reacción anafiláctica.
2. Las reacciones sistémicas pueden variar en gravedad, y abarcan desde un prurito leve hasta una anafilaxia potencialmente mortal que incluye broncoconstricción y colapso cardiovascular.
3. Un estudio que evalúa las muertes secundarias a las pruebas cutáneas con alérgeno y a la inmunoterapia desde 1945 a 1987 documentó 46 muertes.

11. ¿Qué son las pruebas cutáneas y el RAST?

Las pruebas cutáneas y la prueba de radioalergoabsorción (RAST) se utilizan para ayudar en el diagnóstico de las alergopatías mediadas por la IgE. El RAST es un análisis para IgE específica de alérgeno, muy específico pero no tan sensible como la prueba cutánea. Los alergólogos utilizan los resultados de ambas pruebas para decidir la composición de la inmunoterapia específica para cada paciente.

12. ¿Cómo se hacen las pruebas cutáneas?

Las pruebas cutáneas pueden hacerse por un método percutáneo o intradérmico. En el método percutáneo, o *prick*, se coloca un extracto de alérgeno sobre la piel y se utiliza un dispositivo para pincharla a través del extracto. Un control positivo, típicamente la histamina, se coloca para evaluar una reactividad apropiada, y se utiliza un control negativo para evaluar el dermografismo. Las pruebas intradérmicas implican la inyección de una pequeña cantidad de alérgeno, habitualmente para la evaluación de alergia a los himenópteros y a fármacos. Se utilizan mucho menos a menudo con alérgenos ambientales por su mayor sensibilidad y menor especificidad.

13. ¿Puede utilizarse la inmunoterapia en cualquier tipo de alergia?

Se ha demostrado que la inmunoterapia disminuye los síntomas de rinitis alérgica, el asma y la alergia ocular. Un estudio notifica una disminución en los síntomas de rinitis alérgica del 50-75%, y la evidencia indica que la inmunoterapia puede evitar el desarrollo de asma en niños con rinitis alérgica, también se utiliza en ciertas reacciones a venenos. La inmunoterapia con alérgenos no está bien documentada en el tratamiento de la alergia a alimentos, la alergia al látex, la urticaria o la dermatitis atópica.

14. Describa el compromiso de tiempo con la inmunoterapia.

La inmunoterapia consiste en una fase de iniciación con dosis crecientes y una fase de mantenimiento. El paciente acude a la consulta una o dos veces por semana para inyecciones durante la fase de iniciación. Típicamente, se alcanza el mantenimiento en 4-6 meses, y la frecuencia de inyecciones se reduce a intervalos mensuales. El beneficio de la inmunoterapia aumenta y permanece durante un período más largo si las inyecciones se continúan durante varias estaciones de alergia. La Organización Mundial de la Salud establece que la inmunoterapia debe continuarse hasta que los síntomas han mejorado notablemente o se han resuelto. El tratamiento dura típicamente un total de 3-5 años.

15. ¿Por qué tienen que esperar los pacientes en el consultorio después de recibir inyecciones de alergia?

La mayoría de las reacciones sistémicas empiezan de 15 a 20 minutos después de la inyección de alérgeno, pero pueden ocurrir más tarde. Las recomendaciones prácticas con inmunoterapia con alérgenos establecen que el paciente debe permanecer en la clínica al menos durante 20 minutos, pero muchos médicos piden una espera de 30 minutos. Una revisión de las reacciones sistémicas concluyó que el 70% ocurre en los primeros 30 minutos después de la inyección.

16. ¿La inmunoterapia es siempre inyectable?

Se han investigado otras modalidades de inmunoterapia:

- Sublingual-deglutida.
- Sublingual-escupida.
- Oral.
- Inhalada.
- Nasal.

En la actualidad, la vía preferida en Estados Unidos es la inyección subcutánea, pero hay mucho interés en la vía sublingual.

17. Describa la inmunoterapia sublingual-deglutida.

En Europa, el método sublingual-deglutida está aprobado en ciertas circunstancias. Se han estudiado dosis de 50 a 100 veces mayores que las usadas en inmunoterapia subcutánea, y la evidencia indica que es más eficaz que el placebo. Un estudio observacional reciente de 9 años de duración, en Europa, concluía que la inmunoterapia sublingual era clínicamente eficaz respecto a los síntomas y disminuía el uso de la medicación, y el método era seguro y fácil, con buen cumplimiento. El estudio observó también una tendencia a disminuir el desarrollo de asma en los pacientes tratados en contraposición con aquellos que sólo recibieron medicación. Sin embargo, existen dudas sobre la eficacia, dosificación y duración del tratamiento para alcanzar la eficacia clínica y los efectos sobre la función inmunitaria.

Frew AJ, Smith HE: Sublingual immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 107:441-444, 2001.

18. ¿Cuál es el estado actual de la inmunoterapia sublingual-escupida?

Esta técnica requiere una evaluación adicional.

19. ¿Es eficaz la inmunoterapia oral, inhalada o nasal?

La inmunoterapia oral y la inhalada no se han asociado con eficacia clínica. Se han utilizado dosis muy altas de alérgeno en la inmunoterapia oral, 20-200 veces la dosis utilizada en inyección subcutánea. Se han documentado bien los efectos adversos, incluyendo efectos secundarios orales y gastrointestinales. También se ha encontrado que la inmunoterapia nasal es eficaz en la rinitis pero, cuando se interrumpe el tratamiento, el efecto no se mantiene.

20. ¿Cuándo y dónde debería administrarse la inyección?

- Utilice una jeringa de calibre 20 o 27 con una aguja de 1-1,3 cm que no se pueda quitar.
- Elimine cualquier resto de aire en el tubo de la jeringa.
- Por lo general, la inyección se administra en la porción posterior del tercio medio del brazo superior, cerca de la unión de los músculos deltoides y tríceps. Esta área contiene más tejido subcutáneo. La inyección subcutánea permite una absorción más lenta de la vacuna.
- Limpie el área con una torunda de algodón con alcohol.
- Levante la piel en el sitio de la inyección para evitar una inyección intravenosa o intramuscular.
- Antes de inyectar, aspire para comprobar que no se aspira sangre. Si hay sangre, extraiga la jeringa. Debería utilizarse una dosis y una jeringa nuevas para administrar la inyección en otra localización.
- Deprima el émbolo a una velocidad lo suficientemente lenta como para evitar una pápula o dolor. Extraiga la aguja y aplique una presión leve durante 1 minuto para evitar la fuga de vacuna.

21. Enumere los factores de riesgo de una reacción sistémica.

- Asma.
- Sensibilización muy alta al alérgeno determinada por prueba cutánea o RAST.
- Errores de dosificación.
- Inmunoterapia urgente.
- Tratamiento con betabloqueante.
- Fase de inicio de inmunoterapia.
- Nuevo vial de inmunoterapia.
- Inyección durante agudización de los síntomas.

Malling HJ: Minimising the risks of allergen-specific injection immunotherapy. Drug Safety 23:323-332, 2000.

Nettis E, Giordano D, Ferrannini A, et al: Systemic reactions to allergen immunotherapy: A review of the literature. Immunopharmacol Immunotoxicol 25:1-11, 2003.

22. ¿Qué sabemos acerca de las reacciones sistémicas mortales?

Los estudios han examinado la causa de la muerte en personas que han tenido una reacción sistémica. Parece que el asma mal controlada es un riesgo mayor de mal resultado. Un asmático con un $FEV_1 < 70\%$ no debería recibir inmunoterapia y debería comprobarse la tasa de flujo espiratorio máximo antes de la inyección. Respecto al tratamiento con betabloqueantes, no es la propia medicación la que aumenta la gravedad de una reacción, sino más bien el bloqueo de la medicación administrada para el tratamiento; la adrenalina no es capaz de unirse al receptor beta, lo que da lugar a una reacción anafiláctica más grave.

Lockey R, Benedict L, Turkeltaub P, et al: Fatalities from immunotherapy and skin testing. J Allergy and Clin Immunol 79:660-677, 1987.

23. ¿Cuál es el tratamiento más crucial de una reacción sistémica?

Una reacción sistémica o una anafilaxia pueden variar en su forma de presentación. El tratamiento más importante es la adrenalina, 0,3-0,5 ml de una dilución al 1:1.000, por vía intramuscular, cada 5 minutos según sea necesario (en niños 0,01 ml/kg; máximo = 0,3 ml). Un

estudio cruzado, de distribución aleatoria, ciego y controlado con placebo, de 6 vías que comparaba la administración intramuscular y subcutánea concluyó que la inyección intramuscular en la región anterolateral del muslo producía concentraciones plasmáticas más rápidas y mayores de adrenalina. El tratamiento es muy fácil con el uso de EpiPen o de EpiPen junior. Estas jeringas están precargadas con 0,3 o 0,15 ml de adrenalina al 1:1.000, y la medicación puede inyectarse fácilmente a través de la ropa.

Simons FE, Simons KJ: Epinephrine absorption in adults: Intramuscular versus subcutaneous injection. J Allergy Clin Immunol 108:871-873, 2001.

24. ¿Qué medicaciones secundarias pueden utilizarse para tratar una reacción sistémica?

Las medicaciones secundarias se basan en la presentación clínica. Ejemplos incluyen los antihistamínicos, los anti-H_2, el salbutamol y los corticosteroides.

25. Explique la inmunoterapia acelerada y agrupada.

La inmunoterapia acelerada y la inmunoterapia agrupada se refieren a un esquema acelerado de inmunoterapia. La fase de inicio es mucho más rápida, de tal manera que se puede conseguir rápidamente un mantenimiento. Las pautas agrupadas implican 1 o 2 visitas/semana con dosis múltiples y crecientes en cada visita. Las pautas aceleradas se diseñan para conseguir un mantenimiento incluso más rápidamente que los esquemas agrupados. Las dosis de mantenimiento pueden conseguirse en cuestión de horas o días. Habitualmente, las pautas más rápidas se utilizan en la inmunoterapia con venenos en personas con riesgo elevado.

Birnbaum J, Ramadour M, Magnan A, et al: Hymenoptera ultra-rush venom immunotherapy (210 min): A safety study and risk factors. Clin Exp Allergy 33:58-64, 2003.

26. Exponga las desventajas de la inmunoterapia acelerada y agrupada.

Las pautas más rápidas tienen un riesgo mayor de reacciones sistémicas y deben reservarse para situaciones excepcionales. Las referencias de reacciones sistémicas debidas a protocolos rápidos con venenos oscilan del 0 al 67%. Además, las reacciones sistémicas ocurren en un intervalo de tiempo más largo después de la última inyección. Por lo tanto, debe vigilarse a los pacientes durante un tiempo superior a los 20-30 minutos estándar recomendados con las pautas convencionales.

Portnoy J, King K, Horner S: Incidence of systemic reactions during rush immunotherapy. Ann Allergy 68:493-498, 1992.

Westall G, Thien F, Czarny D, et al: Adverse events associated with rush immunotherapy. MJA 174:227-230, 2001.

27. ¿Qué resultados pueden esperarse de la inmunoterapia?

La inmunoterapia es eficaz para disminuir los síntomas de la rinitis alérgica, la sensibilidad bronquial del asma alérgica y la sensibilidad a la picadura de insectos. Se han documentado beneficios mediante puntuación de síntomas, reducción en el uso de medicación y disminución de la hiperreactividad bronquial. Sin embargo, es difícil predecir qué pacientes se van a beneficiar más, y el grado de beneficio varía. El mejor resultado es la resolución completa de los síntomas, pero un objetivo razonable es la disminución en la gravedad de los síntomas y en el uso de medicación.

28. Explique las unidades utilizadas para etiquetar los extractos alergénicos.

No todos los extractos alergénicos están etiquetados con las mismas unidades, y esta inconsistencia tiende a producir confusión. Las vacunas de alérgenos estandarizados tienen un

contenido en alérgenos comparados con una referencia nacional. En Estados Unidos, la estandarización se hace con pruebas cutáneas intradérmicas, conocidas como ID50 EAL (la dilución intradérmica para 50 mm de suma de eritema determina la unidad alergénica bioequivalente). La dilución se elige cuando se observa 50 mm de eritema con el extracto probado. Esta prueba se hace en personas con alergia conocida al alérgeno probado. Una vez que se completa la prueba, los extractos se etiquetan con la misma unidad, la unidad alergénica bioequivalente (UAB). En el pasado, se etiquetaban en unidades de potencia (UP). A pesar de estandarizarse, los ácaros todavía se etiquetan como UP más que UAB. Los extractos no estandarizados se etiquetan como peso a volumen, o en unidades de nitrógeno proteico (UNP). La actividad biológica de estos extractos es variable.

29. ¿Están estandarizados todos los extractos alergénicos?

No. En Estados Unidos están disponibles como extractos estandarizados el epitelio de gato, las gramíneas, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, ambrosía y veneno de himenópteros. La ambrosía se etiqueta en peso/volumen, pero como la dosis necesaria para conseguir la mejoría sintomática está bien documentada se considera que es un extracto estandarizado.

30. ¿Qué factores deben considerarse al mezclar una vacuna con alérgenos?

- La reactividad cruzada del alérgeno.
- La dosificación óptima de cada extracto.
- La actividad proteasa.

31. Exponga los problemas de reactividad cruzada del alérgeno y la dosificación óptima.

Muchos pólenes de árboles y gramíneas utilizados en las vacunas alergénicas reaccionan de forma cruzada. Si la reactividad cruzada es importante, puede utilizarse uno que sea representativo en la vacuna. Respecto a la dosificación, el vial de mantenimiento debe contener una dosis terapéutica de cada constituyente. Por lo tanto, si en un vial hay demasiados alérgenos, un alérgeno concreto puede estar diluido y ser ineficaz. Cuando ocurre esta situación, pueden ser necesarios dos viales con mezclas distintas.

32. ¿Cómo afecta la actividad proteasa a la mezcla de vacunas de alérgenos?

Los extractos con actividad enzimática proteolítica alta pueden desestructurar los alérgenos que tengan menor actividad proteolítica. Por ejemplo, mohos, ácaros y cucarachas tienen una actividad proteolítica mayor que los pólenes y deben separarse de ellos.

33. ¿Previene la inmunoterapia el desarrollo del asma?

La rinitis alérgica y el asma alérgica son ambas enfermedades mediadas por la IgE. De acuerdo con un estudio de alergia realizado en Copenhague, parecen ser manifestaciones de una misma entidad. El estudio PAT examinó el problema del desarrollo de asma durante la inmunoterapia. Este estudio incluía 205 niños durante 3 años; las edades oscilaban de 6 a 14 años. Los niños tenían rinitis alérgica y se asignaron a inmunoterapia u observación. Significativamente, menos niños en el grupo de inmunoterapia desarrollaron asma, y los autores concluían que 3 años de inmunoterapia en niños con rinoconjuntivitis alérgica disminuye el riesgo de padecer asma.

Linneberg A, Henrik N, Frolund L, et al: Copenhagen Allergy Study. Allergy 57:1048-1052, 2002.

Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, et al: Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT study). J Allergy Clin Immunol 109:251-256, 2002.

34. ¿Qué grado de eficacia tiene la inmunoterapia con veneno de himenópteros?

Se ha publicado que es extremadamente eficaz en, aproximadamente, el 80-90% de los pacientes. El riesgo de reacción sistémica por una picadura tras inmunoterapia disminuye desde el 30-70% a menos del 2%. El tratamiento de ciertos grupos, incluyendo niños menores de 16 años que tenían solamente una reacción sistémica cutánea, sigue siendo controvertido. Es importante distinguir una reacción cutánea sistémica de una reacción local grande, que está contigua al sitio de la picadura. Una reacción cutánea sistémica puede manifestarse por urticaria difusa o angioedema en una localización distante de la picadura. Se ha publicado que los niños con reacciones cutáneas sistémicas tienen una probabilidad baja de reacciones sistémicas repetidas. Cuando lo hacen, usualmente están limitadas a la piel. Estas situaciones y la decisión de tratarlos con inmunoterapia deberían valorarse caso por caso.

35. ¿Cuál es la diferencia entre un extracto alergénico precipitado en aluminio y un extracto alergénico acuoso?

Los extractos precipitados en aluminio son extractos modificados de alérgeno utilizados en inmunoterapia. Los alérgenos se absorben sobre un portador de hidróxido de aluminio. El propósito de este tipo de extracto es disminuir la velocidad de absorción del alérgeno, reduciendo así las reacciones sistémicas. Son necesarias menos inyecciones para alcanzar el mantenimiento. La potencia del extracto parece ser más estable que la de los extractos acuosos. Con el tratamiento con alérgeno de ambrosía o de gramíneas precipitado con aluminio se han demostrado cambios clínicos e inmunológicos en el laboratorio equivalentes a los del extracto acuoso.

Nelson H: Long-term immunotherapy with aqueous and aluminum-precipitated grass extracts. Ann Allergy 45:333-337, 1980.

36. Exponga los problemas relacionados con el extracto de alérgeno precipitado en aluminio.

Los problemas de utilizar extractos precipitados con aluminio incluyen las reacciones locales grandes y la toxicidad por este metal. Están bien descritos en la bibliografía, como consecuencia de las inyecciones, nódulos cutáneos grandes típicamente transitorios, y que se resuelven en los 6 meses siguientes a la interrupción de la inmunoterapia. La histología de los nódulos es compatible con una reacción de cuerpo extraño por el aluminio. La disminución de la dosis y de la frecuencia de las inyecciones puede aliviar el problema. Se ha notificado que la cantidad de aluminio absorbido por las inyecciones es mínima. Un estudio que valoraba las concentraciones de aluminio en suero y en orina en pacientes tratados con extractos precipitados en aluminio refirió un aumento en la carga de aluminio pero no mostró ninguna evidencia de toxicidad por el aluminio en comparación con los controles.

Frost L, Johansen R, Pedersen S, et al: Persistent subcutaneous nodules in children hyposensitized with aluminum containing allergen extracts. Allergy 40:368-372, 1985.

Gilnert R, Burnatowska-Hledin M: Serum and urinary aluminum levels in patients receiving alum precipitated allergenic extracts. Ann Allergy 61:433-435, 1988.

37. ¿Qué otros tipos de extracto modificados están disponibles?

Otros tipos de extracto modificados se han valorado pero no están disponibles en Estados Unidos. Ejemplos incluyen los alérgenos modificados con piridina y precipitados en aluminio, alérgenos tratados con formalina, alergoides y polimerizados con glutaraldehído.

38. Exponga el papel futuro de las vacunas basadas en ADN.

Los estudios de vacunas basadas en ADN son prometedores. En estas vacunas se utilizan oligodesoxinucleótidos (ODN) de citosina-fosfato-guanosina (CPG), que simulan el ADN bacteriano. Esta técnica se ha estudiado sola y unida a un alérgeno.

El objetivo es aumentar la inmunogenicidad de la vacuna a la vez que se reduce la alergenicidad observada con la inmunoterapia tradicional. Los estudios de laboratorio en humanos con secuencias acopladas CPG-ODN han demostrado una disminución de la respuesta Th2 y una desviación hacia una respuesta Th1.

Marshall J, Abtahi S, Eiden J, et al: Immunostimulatory sequence DNA linked to the Amb a1 allergen promotes Th1 cytokine expression while down regulating Th2 cytokine expression in PBMCs from human patients with ragweed allergy. J Allergy Clin Immunol 108:191-197, 2001.

PUNTOS CLAVE: DESARROLLOS RECIENTES Y FUTUROS EN LA INMUNOTERAPIA



1. Extracto alergénico precipitado en aluminio.
2. Alérgenos tratados con formalina, alergoides y polimerización con glutaraldehído.
3. Vacunas basadas en ADN.
4. Fragmentos de péptidos.
5. Tecnología recombinante.
6. Omalizumab.

39. ¿Qué papel desempeñan los fragmentos de péptidos en el futuro de la inmunoterapia?

La IgE reconoce los epítopos tridimensionales del alérgeno. Esta vía conduce, al final, a la reacción alérgica clínica, mientras que los linfocitos T reconocen los fragmentos peptídicos del antígeno y no permiten la cascada de la alergia. Un estudio *in vivo* evaluó el tratamiento de pacientes con alergia a picaduras de abejas utilizando fragmentos de péptidos. Los pacientes fueron tratados con un fragmento semejante a la fosfolipasa A2, un alérgeno mayor de los himenópteros. Los resultados mostraron cambios clínicos e inmunológicos similares a los de las vacunas alergénicas tradicionales.

Muller U, Akdis C, Fricker M, et al: Successful immunotherapy with T-cell epitope peptides of bee venom phospholipase A2 induces specific T-cell anergy in patients allergic to bee venom. J Allergy Clin Immunol 101:747-754, 1998.

40. ¿Qué otras aproximaciones a la inmunoterapia están en estudio?

La tecnología recombinante también está afectando al tratamiento de las enfermedades alérgicas. Está en estudio el desarrollo de alérgenos recombinantes.

41. ¿Qué es el omalizumab?

El omalizumab es un anticuerpo anti-IgE monoclonal recombinante humanizado. Se une a la IgE en la región Fc del anticuerpo y forma un inmunocomplejo. Finalmente, este proceso produce una disminución en la IgE libre o no unida, que deja de estar disponible para unirse con los mastocitos y basófilos. También existe una reducción en el número de receptores de IgE. La Food and Drug Administration ha aprobado el omalizumab para el tratamiento del asma alérgica grave. Esta medicación se recomienda en personas que tienen síntomas mal controlados con la terapéutica médica máxima, efectos secundarios o complicaciones secundarias con el tratamiento habitual, en las exacerbaciones de asma recurrentes que requieren

atención médica, problemas con el cumplimiento terapéutico, o interferencia continuada con las actividades de la vida diaria. La medicación se administra mediante inyección subcutánea cada 2-4 semanas. La dosis se basa en el peso y en la concentración de IgE sérica.

Busse W, Corren J, Lanier B, et al: Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. J Allergy Clin Immunol 108:184-190, 2001.

PÁGINA WEB



American College of Allergy, Asthma and Immunology: www.acaai.org

BIBLIOGRAFÍA

1. Akdis CA, Blesken T, Wymann D, et al: Differential regulation of human T cell cytokine patterns and IgE and IgG4 responses by conformational antigen variants. Eur J Immunol 28:914–925, 1998.
2. Bielory L, Mongia A: Current opinion of immunotherapy for ocular allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2:447–452, 2002.
3. Birnbaum J, Ramadour M, Magnan A, et al: Hymenoptera ultra-rush venom immunotherapy (210 min): A safety study and risk factors. Clin Exp Allergy 33:58–64, 2003.
4. Bush R: The use of anti-IgE in the treatment of allergic asthma. Med Clin North Am 86:1113–1129, 2002.
5. Busse W, Corren J, Lanier B, et al: Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. J Allergy Clin Immunol 108:184–190, 2001.
6. Durham SR, Walker SM, Varga EM, et al: Long-term clinical efficacy of grass pollen immunotherapy. N Engl J Med 341:468–475, 1999.
7. Fischer TJ, Gruchalla RS (eds): Allergy and Immunology: Medical Knowledge Self-Assessment Program, 3rd ed. Milwaukee, American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology, 2003, pp 251–264.
8. Frew AJ: Immunotherapy of allergic disease. J Allergy Clin Immunol 111:s712–s719, 2003.
9. Frew AJ, Smith HE: Sublingual immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 107:441–444, 2001.
10. Frost L, Johansen R, Pedersen S, et al: Persistent subcutaneous nodules in children hyposensitized with aluminum containing allergen extracts. Allergy 40:368–372, 1985.
11. Gilnert R, Burnatowska-Hledin M: Serum and urinary aluminum levels in patients receiving alum precipitated allergenic extracts. Ann Allergy 61:433–435, 1988.
12. Golden D, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein L: Survey of patients after discontinuing immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 105:385–390, 2000.
13. Greenberger P: Immunotherapy update: Mechanisms of action. Allergy Asthma Proc 23:373–376, 2002.
14. Li JT. Allergy testing. Am Fam Physician 66:621–624, 2002.
15. Li JT, Lockey R, Bernstein IL, et al (eds): Allergen Immunotherapy: A Practice Parameter. Ann Allergy Asthma Immunol 90(Suppl 1):1–40, 2003.
16. Lieberman P: Use of epinephrine in the treatment of anaphylaxis. Curr Opin Allergy Clin Immunol 3:313–318, 2003.
17. Linneberg A, Henrik N, Frolund L, et al: Copenhagen Allergy Study. Allergy 57:1048–1052, 2002.
18. Lockey R, Benedict L, Turkeltaub P, et al: Fatalities from immunotherapy and skin testing. J Allergy Clin Immunol 79:660–677, 1987.
19. Malling HJ: Minimising the risks of allergen-specific injection immunotherapy. Drug Safety 23:323–332, 2000.
20. Malling HJ, Abreu-Nogueira J, Alvarez-Cuesta E, et al: Local immunotherapy. Allergy 53:933–944, 1998.
21. Marogna M, Massolo A: Sublingual immunotherapy in the context of a clinical practice improvement program in the allergological setting: Results of a long term observational study. Allergy Immunol (Paris) 35:133–140, 2003.
22. Marshall J, Abtahi S, Eiden J, et al: Immunostimulatory sequence DNA linked to the Amb a1 allergen promotes Th1 cytokine expression while down regulating Th2 cytokine expression in PBMCs from human patients with ragweed allergy. J Allergy Clin Immunol 108:191–197, 2001.
23. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, et al: Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT study). J Allergy Clin Immunol 109:251–256, 2002.
24. Muller U, Akdis C, Fricker M, et al: Successful immunotherapy with T-cell epitope peptides of bee venom phospholipase A2 induces specific T-cell anergy in patients allergic to bee venom. J Allergy Clin Immunol 101: 747–754, 1998.
25. Muller U, Helbling A, Berchtold E: Immunotherapy with honeybee venom and yellow jacket venom is different regarding efficacy and safety. J Allergy Clin Immunol 89:529–535, 1992.

26. Nelson H: Immunotherapy for inhalant allergens. In Adkinson NF, Yuninger JW, Busse WW, et al (eds): Middleton's Allergy: Principles and Practice, 6th ed. St. Louis, Mosby, 2003, pp 1455–1473.
27. Nelson H: Long-term immunotherapy with aqueous and aluminum-precipitated grass extracts. Ann Allergy 45:333–337, 1980.
28. Nettis E, Giordano D, Ferrannini A, et al: Systemic reactions to allergen immunotherapy: A review of the literature. Immunopharmacol Immunotoxicol 25:1–11, 2003.
29. Norman P, Winkenwerder W, Lichtenstein L.:Trials of alum-precipitated pollen extracts in the treatment of hay fever. J Allergy Clin Immunol. 50:31–44, 1972.
30. Portnoy J, King K, Horner S: Incidence of systemic reactions during rush immunotherapy. Ann Allergy 68: 493–498, 1992.
31. Simons FE, Simons KJ: Epinephrine absorption in adults: Intramuscular versus subcutaneous injection. J Allergy Clin Immunol 108:871–873, 2001.
32. Stewart GE, Lockey RF. Systemic reactions from allergen immunotherapy, J Allergy Clin Immunol 90:567–578, 1992.
33. Sturm G, Kranke B, Rudolph C, et al: Rush hymenoptera venom immunotherapy: A safe and practical protocol for high-risk patients. J Allergy Clin Immunol 110:928–933, 2002.
34. Tighe H, Takabayashi K, Scwartz D, et al: Conjugation of immunostimulatory DNA to the short ragweed allergen Amb a1 enhances its immunogenicity and reduces its allergenicity. J Allergy Clin Immunol 106:124–134, 2000.
35. Westall G, Thien F, Czarny D, et al: Adverse events associated with rush immunotherapy. MJA 174:227–230, 2001.

MEDICINA COMPLEMENTARIA Y ALTERNATIVA

Andrea T. Borchers, Ph.D.

CAPÍTULO 19

1. **Defina la medicina complementaria y alternativa (MCA).**
El National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM) define la MCA como «un grupo de sistemas médicos y de atención sanitaria, prácticas y productos diversos que actualmente no se consideran como parte de la medicina convencional». Una vez que la evidencia científica demuestra que ciertas prácticas de la MCA son seguras y eficaces, dejarán finalmente de considerarse «complementarias o alternativas» y se integrarán en un abordaje global para tratar a los pacientes. Hasta la fecha, todavía se necesitan estudios bien diseñados para establecer la seguridad y la eficacia de la mayoría de los tratamientos de la MCA.

2. **¿Cuáles son los diferentes tipos de terapéuticas de la MCA?**
Véase la tabla 19-1.

3. **¿Quién usa la MCA?**
Diversas encuestas han intentado determinar el uso de la MCA en Estados Unidos. La investigación más reciente y completa (basada en la National Health Interview Survey dirigida por el National Center for Health Statistics) indicaba que, aproximadamente, el 29% de los adultos en Estados Unidos había utilizado al menos unos 12 tipos de tratamiento de MCA en el año anterior. Las estimaciones de otros análisis oscilaban del 8 al 42%. Los estudios sugieren que la prevalencia del uso de la MCA, particularmente los preparados botánicos, es mayor en los pacientes con afecciones crónicas, incluyendo el cáncer, las enfermedades autoinmunitarias, el asma y el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (sida).
Las encuestas indican que, con frecuencia, las mujeres refieren un uso de MCA más frecuente que los hombres; el uso aumenta con incremento de los ingresos y del nivel de educación. El tipo de tratamiento de la MCA más frecuentemente utilizado varía entre las encuestas y los países.
Ni H, Simile C, Hardy AM: Utilization of complementary and alternative medicine by United States adults: Results from the 1999 national health interview survey. Med Care 40:353-358, 2002.

4. **¿Por qué utiliza la gente la MCA?**
Las razones de la popularidad de las terapéuticas de la MCA no se han investigado al completo. Sin embargo, algunas encuestas refieren que la ineficacia de la medicina occidental en el tratamiento de las enfermedades crónicas y los efectos secundarios asociados con frecuencia con los regímenes farmacológicos convencionales occidentales son las principales razones primarias para que los pacientes exploren la MCA. Sin embargo, otras encuestas sobre la población general contradicen estas conclusiones. El hallazgo de que la gente considera que la combinación de medicina convencional y MCA es superior a cualquiera de las dos aproximaciones por separado, indica que los pacientes perciben que algo está perdiéndose en ambas.
Uno de los motivos terapéuticos principales por los que la gente utiliza tratamientos de MCA es el dolor, particularmente en enfermedades crónicas y el dolor lumbar, así como el

TABLA 19-1. • TIPOS DE TRATAMIENTO DE MCA

Tipo de MCA	Descripción	Ejemplos
Sistemas de medicina alternativa	Filosofías de medicina que integran teoría y práctica; muchas de ellas surgieron antes de lo que actualmente se denomina medicina convencional y se basan en conceptos muy diferentes de la salud, la enfermedad, el diagnóstico y el tratamiento	Medicina tradicional china Ayurveda Homeopatía Naturopatía
Intervenciones mente-cuerpo	Una diversidad de técnicas diseñadas para aumentar la capacidad de la mente que afecta a la función y a los síntomas corporales Nótese que algunas técnicas se han incorporado a los tratamientos (p. ej., grupos de apoyo a los pacientes y terapéutica cognitiva-conductual)	Meditación Oración Curación mental Terapias que utilizan apoyos creativos (arte, música, danza)
Terapias con base biológica	Implica sustancias que se encuentran en la naturaleza, como plantas, alimentos y vitaminas Los ejemplos incluyen suplementos dietéticos, productos de herbolario y otras terapéuticas llamadas naturales pero todavía no probadas científicamente (p. ej., cartílago de tiburón para tratar el cáncer)	Suplementos dietéticos*
Métodos manipulativos y corporales**	Métodos basados en la manipulación y/o movimiento de una o más partes del cuerpo	Manipulación quiropráctica Masaje

Terapéuticas de energía		
Biocampo	Proyectada para afectar los campos de energía que se supone rodean al cuerpo humano y penetran en él. Algunas formas de terapéutica energética manipulan los biocampos aplicando presión y/o manipulando el cuerpo colocando las manos en o a través de estos campos	Qi gong Reiki Tacto terapéutico
Bioelectromagnetismo	Implica el uso no convencional de campos electromagnéticos, como campos pulsados, campos magnéticos o campos de corriente alterna o continua	

*Anuncios de NCCAM: «algunos usos de suplementos dietéticos se han incorporado a la medicina convencional. Por ejemplo, los científicos han encontrado que el ácido fólico evita ciertos defectos congénitos, y un régimen de vitaminas y cinc puede enlentecer la progresión de una enfermedad ocular denominada degeneración macular relacionada con la edad (DME)».

**La NCCAM también menciona la manipulación osteopática como un ejemplo de métodos manipulativos corporales. Este listado puede ser correcto en países donde los que practican osteopatía, denominados osteópatas, están entrenados solamente en terapéuticas manipulativas. En Estados Unidos, sin embargo, los términos «medicina osteopática» y «doctores de medicina osteopática» (DO) se utilizan en vez de «osteopatía» y «osteópata» para reflejar que los DO son médicos que reciben el mismo entrenamiento en la facultad de medicina como médicos, excepto que sus lugares de formación enfatizan especialmente las filosofías osteopáticas. Como tales, los médicos de medicina osteopática son médicos convencionales, no practicantes de la MCA.

Modificada de la página web de la NCCAM (http://nccam.nih.gov).

dolor asociado con la enfermedad inflamatoria (p. ej., artritis reumatoide), y también para la ansiedad y la depresión. Muchos otros perciben los abordajes de la MCA como una manera de mantener o mejorar la salud y el bienestar.

Astin JA: Why patients use alternative medicine: Results of a national study. JAMA 279:1548-1553, 1998.

Eisenberg DM, Kessler RC, Van Rompay MI, et al: Perceptions about complementary therapies relative to conventional therapies among adults who use both: Results from a national survey. Ann Intern Med 135:344-351, 2001.

Hilsden RJ, Scott CM, Verhoef MJ: Complementary medicine use by patients with inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 93:697-701, 1998.

Sutherland LR, Verhoef MJ: Why do patients seek a second opinion or alternative medicine? J Clin Gastroenterol 19:194-197, 1994.

5. ¿Les cuentan los pacientes a sus médicos que están usando MCA?

La mayoría de los pacientes no informan a sus médicos de que utilizan MCA, aunque muchos lo hacen cuando se les pregunta específicamente. Las razones dadas para no descubrirlo son que no les incumbe a los médicos, que el médico no lo entendería y/o que el médico les desalentaría sobre el uso del tratamiento de MCA. A muchos pacientes les gustaría ser tratados por un médico que conozca no solamente la medicina convencional, sino también las diversas formas de MCA. El conocimiento de la utilización de la MCA es particularmente importante en los pacientes que toman suplementos botánicos por las reacciones adversas potenciales (alergias, toxicidades) y las interacciones entre fármaco-planta y planta-planta. Durante la evaluación preoperatoria, se debería pedir a los pacientes que traigan todos los suplementos dietéticos que estén tomando en ese momento.

Ang-Lee MK, Moss J, Yuan CS: Herbal medicines and perioperative care. JAMA 286: 208-216, 2001.

Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, et al: Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: Results of a follow-up national survey. JAMA 280:1569-1575, 1998.

Eisenberg DM, Kessler RC, Van Rompay MI, et al: Perceptions about complementary therapies relative to conventional therapies among adults who use both: Results from a national survey. Ann Intern Med 135:344-351, 2001.

6. ¿Qué es un suplemento dietético?

La Dietary Supplement Health and Education Act de 1994 amplió la definición de suplemento dietético desde productos hechos con uno o más de los nutrientes esenciales (como vitaminas, minerales, proteínas) a cualquier producto –que no fuera el tabaco– planeado esencialmente para ingestión como suplemento de la dieta. Esta definición incluye vitaminas, minerales, aminoácidos, plantas u otros productos botánicos, «o un concentrado, metabolito, reconstituyente, extracto o combinación de cualquiera de los ingredientes previamente mencionados».

U.S. Food and Drug Administration: An FDA guide to dietary supplements. FDA Consumer. Sept-Oct, 1998.

7. ¿Qué supuesta información debería contener el etiquetado de un suplemento dietético?

Entre otra información se requiere que la etiqueta de un producto dietético proporcione el nombre del ingrediente o de los ingredientes, su concentración y, en el caso de productos botánicos, la parte utilizada de la planta. La Food and Drug Administration (FDA) permite nombres habituales, listados en una referencia estándar, para la identificación de las plantas; no es necesario que incluya el nombre en latín. El cumplimiento con esta regulación todavía está lejos de ser completo.

8. ¿Por qué una etiqueta que contenga toda la información requerida no siempre ayuda a los consumidores?

Los consumidores pueden conocer ciertos productos botánicos solamente por su nombre «genérico» y no están al tanto de que ese nombre puede referirse a varias especies diferentes, que pueden diferir sustancialmente en sus constituyentes químicos y actividades biológicas. Por ejemplo, el «ginseng» se refiere a una variedad de especies de plantas que pertenecen al género *Panax*. Con frecuencia, estas especies se subdividen en el ginseng americano (*P. quinquefolius*) y el ginseng asiático, que incluye *P. ginseng, P. notoginseng, P. japonicus* y *P. vietnamensis*. El nombre «ginseng», sin embargo, también puede designar un miembro de un género enteramente diferente, *Eleutherococcus senticosus* o ginseng siberiano.

9. ¿Qué grado de fiabilidad tiene la información proporcionada en las etiquetas?

Varios laboratorios de investigación han analizado y comparado los extractos de plantas comercialmente disponibles. Un hallazgo clave fue una diferencia de más de 100 veces en los compuestos de referencia entre los extractos o polvos de la misma especie de planta, variando el contenido de los extractos estandarizados (véase más adelante) entre el 0% y más del 300% de la concentración referida en la etiqueta.

Harkey MR, Henderson GL, Gershwin ME, et al: Variability in commercial ginseng products: An analysis of 25 preparations. Am J Clin Nutr 73:1101-1106, 2001.

http://www.consumerlab.com

10. ¿Qué factores son responsables de la variabilidad en la composición química de los extractos de plantas?

Parte de la variabilidad es atribuible a diferencias en la maduración de la planta, en la parte de ésta utilizada y en las condiciones de crecimiento, recolección, almacenamiento y procesado, todas las cuales se sabe que influyen en los tipos y cantidades de los constituyentes químicos y las proporciones en las que están presentes en una planta determinada. Además, la composición química de un extracto de plantas depende del tipo de procedimiento de extracción (p. ej., basado en agua o en alcohol) utilizado en su preparación.

11. ¿Cuál es el propósito de la estandarización de los productos botánicos?

En muchos países de Europa, es una práctica habitual estandarizar los extractos botánicos, y en América los fabricantes han seguido este camino. La estandarización está pensada para asegurar que el mismo porcentaje de un determinado ingrediente o grupo de ingredientes está presente en cada dosis de cada preparado botánico. Sería preferible, naturalmente, que estos ingredientes fueran (parte de) los activos.

12. Exponga los problemas encontrados en la estandarización de productos botánicos.

En muchos casos, falta la información acerca de los constituyentes químicos de los productos botánicos, y los ingredientes activos no se han identificado. Una complicación ulterior es que los productos botánicos pueden tener varias actividades biológicas distintas, no todas las cuales son atribuibles al mismo compuesto químico o grupo de compuestos.

También preocupa que la manipulación del proceso de extracción para obtener un porcentaje estandarizado de un ingrediente determinado pueda alterar la cantidad o la proporción de otros compuestos que modulan la actividad del ingrediente «activo». Pueden hacerlo aumentando o inhibiendo la absorción o el metabolismo del constituyente activo o formando complejos que modifican su actividad.

13. ¿La estandarización es la solución al problema?

Aunque se pretende que la estandarización asegure la calidad, en absoluto asegura la actividad biológica. Más aún, el hallazgo de que incluso extractos supuestamente estandarizados contienen concentraciones del compuesto o de los compuestos marcados que difieren notablemente de lo que se dice en la etiqueta hace que incluso el objetivo de asegurar la calidad sea cuestionable.

14. ¿Son inocuos los suplementos botánicos?

Muchos consumidores perciben los remedios botánicos como «naturales» y, por lo tanto, inocuos. Varias publicaciones recientes, sin embargo, han señalado que diversos preparados de herbolario pueden producir alergia e intoxicaciones graves, incluyendo hepatotoxicidad, nefrotoxicidad y muerte. En algunos casos, tales efectos pueden atribuirse a la ingestión de dosis superiores a las recomendadas debido a una potencia considerablemente mayor de la indicada en la etiqueta. Sin embargo, las intoxicaciones también pueden ser el resultado de la sustitución, intencionada o no, de las plantas, la contaminación o la mezcla de productos farmacéuticos. Se ha encontrado que algunos remedios ayurvédicos y chinos tradicionales contienen niveles elevados de metales pesados, como plomo, mercurio y arsénico. En los remedios chinos de herbolario, se ha detectado una gran variedad de productos farmacéuticos, incluyendo paracetamol, indometacina, prednisolona, dexametasona, diazepam y muchos más. Una causa más de preocupación son los hongos, que casi siempre se asocian con el material de plantas en crudo. Pueden producir sustancias tóxicas y transformarse en un riesgo para la salud a menos que el material crudo se almacene y procese adecuadamente.

Ernst E: Harmless herbs? A review of the recent literature. Am J Med 104:170-178, 1998.

Halt M: Moulds and mycotoxins in herb tea and medicinal plants. Eur J Epidemiol 14: 269-274, 1998.

Tomlinson B, Chan TYK, Chan JCN, et al: Toxicity of complementary therapies: An eastern perspective. J Clin Pharmacol 40:451-456, 2000.

15. Exponga el riesgo de las interacciones planta-medicamento.

Los productos botánicos, incluso inocuos cuando se toman aisladamente, pueden producir efectos adversos cuando se combinan con otras hierbas o productos farmacéuticos. Los constituyentes de tales combinaciones pueden ejercer efectos aditivos o sinérgicos, o pueden inhibirse unos a otros compitiendo por su absorción y/o metabolización. Una mayoría de los casos publicados de interacción planta-medicamento implican la sanjuanera (*Hypericum perforatum*), un producto botánico que en ensayos clínicos se ha demostrado que es un antidepresivo eficaz. La sanjuanera aumenta la eliminación de una gran variedad de productos farmacéuticos, incluyendo ciclosporina, indinavir, digoxina, fenprocoumón y varios antidepresivos. Otros productos botánicos numerosos, incluyendo *Panax ginseng*, gingseng siberiano (*Eleutherococcus senticosus*), *ginkgo biloba*, ajo, chiles (fuente de capsaicina), valeriana (*Valeriana officinalis*), regaliz (*Glycyrrhiza glabra*) y otros se han implicado también en las interacciones planta-medicamento.

Fugh-Berman A, Ernst E: Herb-drug interactions: Review and assessment of report reliability. Br J Clin Pharmacol 52:587-595, 2001.

16. ¿Con qué frecuencia se utilizan concomitantemente los productos botánicos y los farmacéuticos?

Los resultados de una encuesta sobre el uso de la MCA confirmaron que casi el 20% de las personas que toman medicación con receta también emplean habitualmente uno o más productos botánicos y/o una dosis alta de suplemento vitamínico.

Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, et al: Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: Results of a follow-up national survey. JAMA 280:1569-1575, 1998.

17. Exponga el riesgo de las interacciones planta-planta.

Las interacciones planta-planta aún son menos conocidas que los medicamento-planta. Esta falta de conocimiento es particularmente preocupante a la vista del hecho de que los fabricantes ofrecen productos combinados, y a veces solamente la letra pequeña en la etiqueta revela la presencia de otros productos botánicos. Cada vez más, los fabricantes incorporan combinaciones de productos botánicos en los suplementos polivitamínicos y minerales.

18. ¿Cómo puede afectar a las respuestas inmunitarias el suplemento con nutrientes esenciales?

Está bien establecido que ciertas deficiencias de nutrientes se asocian con respuestas inmunitarias desequilibradas y subóptimas, que pueden corregirse y restaurarse con un suplemento de nutrientes esenciales apropiados. Además, el suplemento con cantidades farmacológicas de ciertos nutrientes esenciales puede influir sobre los procesos inflamatorios.

19. ¿Cómo afectan los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) al proceso inflamatorio?

Los AGPI esenciales de cadena larga tienen el potencial de afectar a los procesos inflamatorios. Su mecanismo de acción implica su incorporación como fosfolípidos en las membranas de las células, donde pueden transformarse en precursores de la síntesis de eicosanoides a través de la ciclooxigenasa y la lipoxigenasa. Los eicosanoides (p. ej., prostaglandinas y leucotrienos) producidos por estas enzimas pueden ser proinflamatorios o antiinflamatorios, dependiendo de su ácido graso precursor. La proporción de estos productos viene determinada por la competición de los diversos AGPI por estas dos enzimas. Los eicosanoides, a su vez, desempeñan un papel importante en la regulación de la producción de citocinas, particularmente las que favorecen la inflamación.

20. ¿Qué es el ácido gamma-linolénico (AGL)?

El AGL es un AGPI n-6 presente en varios aceites de plantas, incluyendo la prímula nocturna, la grosella, la borraja y aceites de hongos. Se ha observado que los productos de su metabolismo por la ciclooxigenasa y la lipoxigenasa tienen actividades antiinflamatorias en diversos sistemas experimentales.

21. ¿Es el AGL un tratamiento eficaz en enfermedades inflamatorias?

Se ha investigado el suplemento con AGL en pacientes con varios tipos de enfermedades inflamatorias, como dermatitis atópica, colitis ulcerosa y asma, pero los resultados han sido contradictorios. Se han observado más efectos alentadores en pacientes con artritis reumatoide (AR).

PUNTOS CLAVE: MEDICINA COMPLEMENTARIA Y ALTERNATIVA



1. Los alergólogos deberían preguntar a los pacientes sobre el uso de tratamientos de MCA.
2. La eficacia del tratamiento de MCA en alergia/asma es mínima, si existe alguna.
3. Los alergólogos deberían conocer las páginas web apropiadas sobre tratamientos de MCA.
4. Las interacciones de suplementos dietéticos y fármacos convencionales pueden producir toxicidad.

22. ¿Cuál es la evidencia que apoya la eficacia del AGL en la AR?

Una revisión Cochrane de terapéuticas de herbolario en la AR incluía siete estudios de distribución aleatoria, a doble ciego, controlados con placebo, que comparaban el AGL con diversos

aceites que se intentaban como placebo (dos estudios utilizaban aceite de oliva, que parece tener algunos efectos por sí mismo). Aunque la presentación de los datos se consideró inadecuada en algunos estudios, los resultados globales indicaban que el AGL se asociaba con mejoría del dolor, de las puntuaciones de dolor articular y del número de articulaciones dolorosas. Los efectos sobre el edema articular no fueron constantes (dos estudios publicaron una disminución, pero en otro hubo un aumento tanto en el tratamiento activo como en los grupos placebo).

Little C, Parsons T: Herbal therapy for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 3 2003 [last substantive amendment August 2003].

23. ¿Tiene efectos adversos el AGL?

Hasta la fecha, se han referido solamente efectos adversos menores por el consumo de suplementos con AGL, la mayor parte de ellos asociados con malestar abdominal.

24. Exponga la dosis y duración óptimas del tratamiento con AGL.

Aunque la dosificación y la duración óptimas del tratamiento no se han establecido todavía, los datos disponibles sugieren que puede ser necesaria una dosis de AGL de 1,4 g/día o superior para conseguir mejorías clínicamente relevantes, y que puede ser necesario un período de tratamiento de, al menos, 6-12 meses para que el AGL sea completamente eficaz en la reducción de los síntomas y signos de la sinovitis.

25. ¿Pueden afectar los extractos de plantas a las respuestas inmunitarias?

Se han ofrecido diversos productos botánicos como suplementos de la dieta con la aseveración de potenciar o estimular el sistema inmunitario. Los ejemplos incluyen diversas especies de *Echinacea*, gingseng siberiano (*Eleutherococcus senticosus*), raíz de jengibre (*Zingiber officinale*), raíz del regaliz (*Glycyrrhiza glabra*), uña de gato (*Uncaria tomentosa*), botón de oro (*Hydrastis canadensis*), lapacho rosado (*Tabebuia impetiginosa*), *Atractylodes* (*A. macrocephala, A. lancea*), astrágalo (*A. membranaceus*), y diversos hongos o constituyentes de éstos, entre otros. Para la mayoría de estos productos botánicos, los datos de experimentos *in vitro,* y en la mayoría de los estudios en animales, sugieren que pueden modular algunas respuestas inmunitarias. Sin embargo, los datos de ensayos clínicos de distribución aleatoria y controlados son escasos o completamente inexistentes.

26. Exponga la evidencia de estudios *in vitro* y en animales en apoyo de la utilidad de la *Echinacea* como inmunoestimulante.

La *Echinacea* (nombre común: equinácea) no sólo es uno de los suplementos más ampliamente vendidos, sino uno de los más extensamente estudiados, tanto *in vitro* como *in vivo*. Los datos de experimentos *in vitro* y de estudios de animales sugieren que diversos preparados pueden aumentar las respuestas inmunitarias no adaptativas, particularmente la estimulación de la motilidad y de la actividad fagocítica de los leucocitos polimorfonucleares, así como la producción de citocinas por el macrófago y la actividad citolítica natural.

27. Exponga los efectos de la equinácea sobre la fagocitosis en humanos.

Los resultados de estudios en humanos que investigan los efectos de la equinácea sobre la fagocitosis han sido conflictivos. Los factores metodológicos pueden haber contribuido a las discrepancias. Específicamente, los puntos referentes al tiempo tras la última dosis ingerida en la cual se extrae sangre y en el que se aíslan las células del sistema inmunitario probablemente tengan un papel importante. Unos pocos estudios se han centrado en la cuestión de si los preparados de equinácea pueden modular las respuestas inmunitarias adaptativas. Recientemente, uno de ellos refirió que el extracto de raíz de *E. angustifolia*, administrada

a ratas en el agua de beber, aumentaba significativamente la producción de inmunoglobulina G específica del antígeno.

Rehman J, Dillow JM, Carter SM, et al: Increased production of antigen-specific immunoglobulins G and M following in vivo treatment with the medicinal plants *Echinacea angustifolia* and *Hydrastis canadensis*. Immunol Lett 68:391-395, 1999.

28. Proporcione ejemplos de hallazgos contradictorios en ensayos clínicos encaminados a evaluar la eficacia de los preparados de equinácea en la prevención y el tratamiento de las infecciones de las vías respiratorias altas.

Una revisión sistemática Cochrane identificó 16 ensayos clínicos de distribución aleatoria publicados hasta 1998 enfocados sobre la eficacia de la equinácea (como monopreparado o siendo el ingrediente principal en combinación con otros extractos de plantas y, en algunos casos, con vitamina C) en la prevención o el tratamiento del catarro común. Es interesante destacar que todos menos dos estudios se hicieron en Alemania. Ninguno fue publicado en una revista médica, de acuerdo con los autores (aunque dos de ellos figuran ahora en Pubmed). Los autores concluían que algunos preparados de equinácea parecían ser superiores al placebo. Sin embargo, los datos eran insuficientes para recomendar un producto o preparado concreto.

Un ensayo de prevención hecho por Turner y colaboradores con una preparación de equinácea en catarros inducidos por rinovirus, no encontró un efecto significativo del preparado de equinácea en la reducción de la incidencia de infecciones de las vías respiratorias altas.

Melchart D, Linde K, Fischer P, Kaesmayr J: Echinacea for preventing and treating the common cold. Cochrane Database Syst Rev 3 2003 [last substantive amendment October 1998].

Turner RB, Riker DK, Gangemi JD: Ineffectiveness of echinacea for prevention of experimental rhinovirus colds. Antimicrob Agents Chemother 44:1708-1709, 2000.

29. Globalmente, ¿qué sugiere la evidencia actual sobre la eficacia de la *Echinacea*?

En conjunto, la evidencia disponible en la actualidad sugiere que ciertos preparados de *Echinacea* pueden ser capaces de prevenir las infecciones de las vías respiratorias altas y, cuando se toman poco tiempo después de su comienzo, acortan la duración de los síntomas. Sin embargo, el tamaño del efecto global parece ser pequeño, con una reducción del riesgo relativo del 10-20% y un acortamiento de la duración de los síntomas en 0,25 días, aunque otros encuentran una reducción de hasta 3 días.

Barrett BP, Brown RL, Locken K, et al: Treatment of the common cold with unrefined echinacea: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 137:939-946 2002.

Schulten B, Bulitta M, Ballering-Bruhl B, et al: Efficacy of *Echinacea purpurea* in patients with a common cold:A placebo-controlled, randomised, double-blind clinical trial. Arzneimittelforschung 51:563-568, 2001.

30. ¿Qué es lo que hace que la evidencia sobre las preparaciones de equinácea sea tan poco concluyente?

Aunque la calidad de diversos ensayos recientes con equinácea es algo mayor que la de muchos de los estudios incluidos en la revisión Cochrane, estos estudios todavía no permiten extraer conclusiones definitivas sobre la eficacia o ineficacia de la equinácea, por las mismas razones dadas por los autores de la revisión sistemática. Es muy difícil la comparación de los resultados de los estudios debido a la administración de diferentes preparados de equinácea en casi cada estudio; se emplearon:

- Tres especies diferentes de *Echinacea* (*E. purpurea, E. pallida* y *E. angustifolia*).
- Diferentes partes de la planta (raíces, parte herbácea, planta total).
- Diferentes métodos de extracción (p. ej., extractos alcohólicos, extractos acuosos o sin extracción [es decir, polvo encapsulado de las hierbas secas enteras]).
- Extractos de plantas adicionales o componentes homeopáticos en algunos preparados.

Además, no se dispone de instrumentos validados para la medición del catarro común, lo que se añade a las dificultades para determinar la eficacia de cualquier tratamiento en la mejoría y/o acortamiento de los síntomas. Aún más, un inconveniente serio en el conocimiento actual de las especies de *Echinacea* es la falta casi completa de datos de dosis-respuesta a partir de los estudios clínicos.

31. ¿Cómo pueden abordarse estos problemas tan confusos en los estudios futuros?

El uso de muchos preparados distintos de equinácea cuya composición química no está definida o está mal definida, en diversos estudios, no sólo hace imposible la comparación de los resultados, sino que también limita mucho la reproducibilidad. Después de trabajar extensamente con diversas especies de *Echinacea*, Wagner y colaboradores han animado a los investigadores a que proporcionen información detallada sobre la composición química exacta del extracto utilizado en el estudio. Además de aumentar la reproducibilidad, esta estrategia podría, por fin, permitir correlacionar los constituyentes químicos específicos con las actividades biológicas observadas. Sin embargo, no ayuda mucho el proporcionar un análisis químico detallado del extracto en investigación sin mencionar el procedimiento de extracción de las especies y partes de las plantas que se han usado, como se ha hecho en una investigación reciente.

Turner RB, Riker DK, Gangemi JD: Ineffectiveness of echinacea for prevention of experimental rhinovirus colds. Antimicrob Agents Chemother 44:1708-1709, 2000.

32. Defina la acupuntura.

En la medicina tradicional china, se utiliza acupuntura para corregir los trastornos del flujo *qi*, la fuerza vital o energía que se canaliza a través de 12 meridianos primarios y 8 «extraordinarios».

A lo largo de estos meridianos se localizan, aproximadamente, 360 puntos de acupuntura. Los acupuntores chinos utilizan una diversidad de técnicas diagnósticas para determinar la naturaleza del desequilibrio y para elegir los puntos apropiados en los que es necesario aplicar la acupuntura. El método tradicional consiste en insertar una aguja larga y delgada en estos puntos y después manipularla con la mano. Otros mecanismos de manipulación incluyen calor, presión, fricción, succión o estímulo eléctrico.

33. ¿Cuáles son las dificultades para diseñar un ensayo controlado de acupuntura?

Una de las decisiones más básicas en el planteamiento de un ensayo de acupuntura se refiere a la cuestión de si se sigue la práctica occidental de utilizar un abordaje formulado (se estimulan los mismos puntos de acupuntura en todos los pacientes) o el abordaje tradicional de la medicina china (los puntos de acupuntura se individualizan para cada paciente). El abordaje formulado siempre estará abierto a la crítica de que la falta de respuesta es el resultado inevitable del hecho de que la terapia no estaba individualizada. Además, el diseño del estudio debe tener en cuenta y controlar un gran número de parámetros, incluyendo la colocación de las agujas, el número de puntos de acupuntura, la profundidad de inserción de las agujas, el tipo y la duración de la manipulación de la aguja (manual, eléctrico, moxibustión), duración de la inserción y consecución del *dachi* (*de qui*), una sensación de cosquilleo radiante después de la colocación de agujas que se piensa que indica eficacia. Además, el acupuntor sabe si él está administrando acupuntura real o simulada. En consecuencia, en cualquier ensayo de acupun-

tura de distribución aleatoria y controlado, el enmascaramiento sólo puede ser parcial y no se pueden controlar los efectos de la sugestión que resulta potencialmente de este conocimiento.

34. ¿Puede la acupuntura modular la respuesta inmunitaria?

En un ensayo reciente, de distribución aleatoria, realizado por Joos y colaboradores, de acupuntura en pacientes con asma, se notificó una disminución significativa en los eosinófilos de sangre periférica y un aumento en los linfocitos T $CD3^+$ y $CD4^+$ en el grupo que recibía acupuntura de acuerdo con los principios de la medicina tradicional china pero no en aquellos en los que no se trataron los puntos específicos del asma. Además, la acupuntura verdadera se asoció con un aumento de la proliferación de linfocitos y cambios en la producción de una diversidad de citocinas. Medici y colaboradores también notificaron una disminución en las concentraciones de eosinófilos en sangre y en el esputo en pacientes asmáticos tras la acupuntura, pero en este estudio los grupos que recibían acupuntura real y simulada mostraban, ambos, mayores cambios que el grupo que no recibía tratamiento. De forma similar, Karst y colaboradores encontraron que el estallido respiratorio de los neutrófilos del aparato respiratorio aumentaba con acupuntura real y también con la simulada en comparación con la situación basal. Además, existen publicaciones en las que la acupuntura produce un aumento de las concentraciones de cortisol sérico, lo que a su vez, probablemente, afecte a los procesos inflamatorios. En conjunto, estos resultados sugieren que la acupuntura puede modular una diversidad de respuestas inmunitarias.

Joos S, Schott C, Zou H, et al: Immunomodulatory effects of acupuncture in the treatment of allergic asthma: A randomized controlled study. J Altern Complement Med 6:519-525, 2000.

Medici TC, Grebski E, Wu J, et al: Acupuncture and bronchial asthma: A long-term randomized study of the effects of real versus sham acupuncture compared to controls in patients with bronchial asthma. J Altern Complement Med 8:737-750; discussion, 751-754, 2002.

Karst M., Scheinichen D, Rueckert T, et al: Effect of acupuncture on the neutrophil respiratory burst: A placebo-controlled single-blinded study. Complement Ther Med 11:4-10, 2003.

35. Resuma la revisión Cochrane sobre la evidencia relacionada con la eficacia de la acupuntura en el asma.

Una revisión sistemática Cochrane identificó siete ensayos pequeños de distribución aleatoria, controlados, que incluían a un total de 174 pacientes y que estudiaron el uso de acupuntura en el asma crónica y cumplían los criterios de inclusión. Los síntomas subjetivos mejoraron significativamente en dos ensayos. Las diferencias en los parámetros de función pulmonar entre acupuntura real y simulada, sin embargo, no fueron ni estadísticamente significativas ni clínicamente importantes. En algunos de los estudios, los grupos control recibieron acupuntura en los puntos verdaderos de acupuntura que se pensaba que no afectaban el asma pero que podían dar lugar a un beneficio terapéutico (véase anteriormente), enmascarando, por lo tanto, el efecto del tratamiento de acupuntura específico para el asma.

Linde K, Jobst K, Panton J: Acupuncture for chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev 3 2003 [last substantive amendment October 1998].

36. ¿Qué otra evidencia es relevante respecto a la eficacia de la acupuntura en pacientes con asma?

Un ensayo reciente de acupuntura en pacientes con asma persistente de leve a moderada, no incluido en la revisión Cochrane, en el que se incluían no sólo el grupo de acupuntura real y simulada, sino también un grupo de pacientes que no recibían ningún tratamiento, salvo

la medicación estándar para el asma. Este estudio incluyó solamente a pacientes con asma del tipo *Shi* (en exceso) a fin de utilizar un abordaje formulado mientras que se mantenía la adherencia a los conceptos de la medicina tradicional china. Durante dos períodos de tratamiento de 4 semanas cada uno, separados por un período de 2 meses sin tratamiento, los pacientes recibieron acupuntura dos veces por semana. Después, se siguieron durante 10 meses. La acupuntura real y también la simulada redujeron significativamente la variabilidad en el flujo espiratorio pico (PEF) en comparación con los que no recibieron tratamiento, aunque con diversos grados de significación en diferentes puntos cronológicos. Sin embargo, no afectaba a otros parámetros de la función pulmonar. Los propios autores cuestionaron la importancia clínica de este hallazgo ya que la variabilidad del PEF en su grupo de pacientes fue baja, incluso al principio de este estudio.

Medici TC, Grebski E, Wu J, et al: Acupuncture and bronchial asthma: A long-term randomized study of the effects of real versus sham acupuncture compared to controls in patients with bronchial asthma. J Altern Complement Med 8:737-750; discussion, 751-754, 2002.

37. ¿Dónde se puede encontrar información sobre la MCA y los tratamientos concretos de la MCA?

Para información acerca de un determinado producto botánico o terapéutica, se recomienda utilizar las revisiones bibliográficas solamente como puntos de partida pero no confiar exclusivamente en ellas. La mejor fuente de información es la bibliografía original, pero debe leerse de forma crítica. La tabla 19-2 enumera diversos criterios que pueden ayudar a determinar si un estudio puede considerarse de calidad adecuada o si la publicación de los resultados es tan inadecuada que la solidez metodológica del estudio es cuestionable.

Dado que la inmensa mayoría de los estudios sobre productos botánicos están publicados en Europa, es probable que EMBASE proporcione más citas que Medline; y Biosis puede ser útil, especialmente en estudios centrados sobre la composición química y cuestiones de mecanismos de acción.

La tabla 19-3 enumera las páginas web relativas a la MCA y suplementos dietéticos, particularmente de productos botánicos. La página web de la NCCAM (http://nccam.nih.gov) es particularmente útil.

TABLA 19-2. • CRITERIOS PARA EVALUAR LOS ESTUDIOS

Criterio	Preguntas	Comentario
Distribución aleatoria	¿Es adecuado y está adecuadamente descrito?	La distribución alternativa o la basada en fechas de nacimiento pares/impares se consideran, como máximo, como una distribución casi aleatoria
	¿Tuvo éxito? Basalmente, ¿los grupos eran similares o diferían significativamente?	Las diferencias basales importantes pueden dejar poco espacio para la mejoría en uno de los grupos, desplazando, por lo tanto, los resultados a favor del otro grupo
Enmascaramiento	¿Fue adecuado el enmascaramiento?	Los productos botánicos y alguno de sus constituyentes tienden a tener olores y gustos muy característicos que son difíciles de enmascarar e imposibles de replicar en un placebo
		Nótese que el que suministra la acupuntura real y la simulada nunca puede estar ajeno al tipo de tratamiento del paciente; sólo la persona que evalúa los efectos del tratamiento puede hacerlo de forma ciega
	¿Intentaron determinar los autores si los pacientes fueron capaces de decir qué tratamiento recibían?	El enmascaramiento puede presentarse de tal manera que parezca adecuado, pero la cuestión real de si los pacientes son capaces de decir qué tratamiento reciben puede permitir una mejor determinación del éxito del enmascaramiento
Controles	¿Son adecuados?	Pregúntese a sí mismo si un cambio significativo observado en el grupo placebo puede atribuirse a fluctuaciones normales en la actividad de la enfermedad o es probable que haya surgido de un efecto terapéutico de lo que se asumía que era un tratamiento ineficaz
Criterios principales de valoración	¿Está el criterio principal de valoración claramente expresado?	La falta de medición de un resultado claramente definido es un fallo, particularmente en los estudios antiguos. Esto hace difícil determinar si el estudio estaba diseñado para determinar los resultados que se refieren o solamente informaba de un resultado particular de un análisis *post-hoc* porque otros parámetros no tenían diferencias significativas

(Continúa)

TABLA 19-2. • CRITERIOS PARA EVALUAR LOS ESTUDIOS *(Cont.)*

Criterio	Preguntas	Comentario
Análisis de intención de tratamiento	¿Se basa el análisis estadístico en la intención de tratamiento, o sólo se analizan los aspectos que se completaron en el estudio?	La falta de eficacia puede ser una razón importante de retirada del estudio tanto en el tratamiento activo como en el grupo placebo; de aquí que la exclusión de los abandonos en el análisis final probablemente condicione los resultados
Abandonos	¿Están expresadas claramente las razones por las que la gente abandonó el estudio en todos los abandonos?	Una comparación del número de individuos que abandona en el tratamiento activo y en el grupo placebo y las razones de abandono pueden proporcionar aspectos importantes sobre si los pacientes percibieron el tratamiento como aceptable y eficaz. También puede proporcionar algunas indicaciones sobre los efectos adversos y toxicidades asociadas con el tratamiento
Resultados	¿Los resultados son estadísticamente significativos o también clínicamente relevantes? ¿Comentan los autores la relevancia clínica?	
Período de tratamiento	¿Fue lo suficientemente largo?	La duración óptima del tratamiento no se ha establecido en muchas de las terapéuticas alternativas. Sin embargo, puede asumirse que muchas de ellas –no tan potentes como los fármacos– requieren períodos prolongados de tratamiento antes de producir el efecto (véase la sección sobre AGL en la AR). La mejoría continua en el grupo de tratamiento que no alcanza significado estadístico en comparación con el placebo al final del estudio pero sin mostrar, al mismo tiempo, signos de alcanzar una meseta puede indicar que el efecto del tratamiento puede haber aumentado con el tiempo
Compuesto a probar	¿Está bien caracterizado?	Los autores de numerosos ensayos clínicos con productos botánicos proporcionan poca información (p. ej., especies y partes de la planta utilizados, procedimientos de extracción, composición química) sobre los extractos que usaron. La información detallada de estas características es un requisito previo para la posibilidad de comparar y reproducir los resultados

TABLA 19-3. • OTRAS FUENTES VALIOSAS DE INFORMACIÓN

Organización	Dirección web	Tipo de información contenida en la página web
NCCAM, NiH	http://nccam.nih.gov	Definición de la MCA y categorías de MCA, información acerca de los ensayos en curso, pero también consejos y advertencia sobre varios productos concretos o categorías de productos, sus toxicidades potenciales e interacciones con medicamentos
Center for Food Safety and Applied Nutrition, FDA	http://vm.cfsan.fda.gov/~dms/supplmnt.html	Definición de suplementos dietéticos, requerimientos de etiquetado y otra información reguladora y de la industria *Los efectos secundarios asociados con los suplementos dietéticos deberían comunicarse a la FDA utilizando las instrucciones proporcionadas en esta dirección*
Agricultural Research Service, Departamento de Agricultura de Estados Unidos	http://www.ars-grin.gov/duke	Información sobre la composición química de los productos botánicos
HerbMed	http://www.herbmed.org	Información sobre > 160 compuestos botánicos, incluyendo la evidencia disponible, aunque no se hace una distinción clara entre estudios *in vitro*, en animales y en humanos. Cuando están disponibles, también se listan los estudios de farmacodinámica, efectos adversos/toxicidades, y las interacciones farmacológicas
Consumer Lab	http://www.consumerlab.com	Informes sobre pruebas de laboratorio independientes de los suplementos dietéticos, incluyendo comparaciones de potencia; también información sobre recuerdos y advertencias acerca de productos o categorías de productos concretos

PÁGINAS WEB



Véanse en la tabla 19-3.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ang-Lee MK, Moss J, Yuan CS: Herbal medicines and perioperative care. JAMA 286:208–216, 2001.
2. Astin JA: Why patients use alternative medicine: Results of a national study. JAMA 279:1548–1553, 1998.
3. Barrett BP, Brown RL, Locken K, et al: Treatment of the common cold with unrefined echinacea: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 137:939–946 2002.
4. Brinkeborn RM, Shah DV, Degenring FH: Echinaforce and other Echinacea fresh plant preparations in the treatment of the common cold. A randomized, placebo controlled, double-blind clinical trial. Phytomedicine 6:1–6, 1999.
5. Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, et al: Trends in alternative medicine use in the United States, 1990–1997: Results of a follow-up national survey. JAMA 280:1569–1575, 1998.
6. Eisenberg DM, Kessler RC, Van Rompay MI, et al: Perceptions about complementary therapies relative to conventional therapies among adults who use both: Results from a national survey. Ann Intern Med 135:344–351, 2001.
7. Ernst E: Harmless herbs? A review of the recent literature. Am J Med 104:170–178, 1998.
8. Fugh-Berman A, Ernst E: Herb-drug interactions: Review and assessment of report reliability. Br J Clin Pharmacol 52:587–595, 2001.
9. Grimm W, Müller HH: A randomized controlled trial of the effect of fluid extract of *Echinacea purpurea* on the incidence and severity of colds and respiratory infections. Am J Med 106:138–143, 1999.
10. Halt M: Moulds and mycotoxins in herb tea and medicinal plants. Eur J Epidemiol 14:269–274, 1998.
11. Harkey MR, Henderson GL, Gershwin ME, et al: Variability in commercial ginseng products: An analysis of 25 preparations. Am J Clin Nutr 73:1101–1106, 2001.
12. Henneicke-von Zepelin H., Hentschel C, Schnitker J, et al: Efficacy and safety of a fixed combination phytomedicine in the treatment of the common cold (acute viral respiratory tract infection): Results of a randomised, double blind, placebo controlled, multicentre study. Curr Med Res Opin 15:214–227, 1999.
13. Hilsden RJ, Scott CM, Verhoef MJ: Complementary medicine use by patients with inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 93:697–701, 1998.
14. Joos S, Schott C, Zou H, et al: Immunomodulatory effects of acupuncture in the treatment of allergic asthma: A randomized controlled study. J Altern Complement Med 6:519–525, 2000.
15. Karst M., Scheinichen D, Rueckert T, et al: Effect of acupuncture on the neutrophil respiratory burst: A placebo-controlled single-blinded study. Complement Ther Med 11:4–10, 2003.
16. Linde K, Jobst K, Panton J: Acupuncture for chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev 3 2003 [last substantive amendment October 1998].
17. Lindenmuth GF, Lindenmuth EB: The efficacy of echinacea compound herbal tea preparation on the severity and duration of upper respiratory and flu symptoms: A randomized, double-blind placebo-controlled study. J Altern Complement Med 6:327–334, 2000.
18. Little C, Parsons T: Herbal therapy for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 3 2003 [last substantive amendment August 2000.]
19. Medici TC, Grebski E, Wu J, et al: Acupuncture and bronchial asthma: A long-term randomized study of the effects of real versus sham acupuncture compared to controls in patients with bronchial asthma. J Altern Complement Med 8:737–750; discussion, 751–754, 2002.
20. Melchart D, Linde K, Fischer P, Kaesmayr J: Echinacea for preventing and treating the common cold. Cochrane Database Syst Rev 3 2003 [last substantive amendment October 1998].
21. Ni H, Simile C, Hardy AM: Utilization of complementary and alternative medicine by United States adults: Results from the 1999 national health interview survey. Med Care 40:353–358, 2002.
22. Rehman J, Dillow JM, Carter SM, et al: Increased production of antigen-specific immunoglobulins G and M following in vivo treatment with the medicinal plants *Echinacea angustifolia* and *Hydrastis canadensis*. Immunol Lett 68:391–395, 1999.
23. Schulten B, Bulitta M, Ballering-Bruhl B, et al: Efficacy of *Echinacea purpurea* in patients with a common cold: A placebo-controlled, randomised, double-blind clinical trial. Arzneimittelforschung 51:563–568, 2001.
24. Sutherland LR, Verhoef MJ: Why do patients seek a second opinion or alternative medicine? J Clin Gastroenterol 19:194–197, 1994.
25. Tomlinson B, Chan TYK, Chan JCN, et al: Toxicity of complementary therapies: An eastern perspective. J Clin Pharmacol 40:451–456, 2000.
26. Turner RB, Riker DK, Gangemi JD: Ineffectiveness of echinacea for prevention of experimental rhinovirus colds. Antimicrob Agents Chemother 44:1708–1709, 2000.
27. U.S. Food and Drug Administration: An FDA guide to dietary supplements. FDA Consumer. Sept–Oct, 1998.

MASTOCITOSIS SISTÉMICAS

Christopher Chang, M.D., Ph.D.

1. ¿Qué son los mastocitos?

Los mastocitos son células mononucleares que rara vez se ven en la sangre periférica pero que están presentes en los tejidos. Son particularmente abundantes en el tejido conjuntivo que rodea las áreas del cuerpo que se relacionan con el ambiente, como el aparato respiratorio, el aparato digestivo y la piel.

2. ¿Cuándo se descubrieron los mastocitos?

En 1877, Paul Ehrlich, de la Universidad de Friburgo, descubrió los mastocitos en el mesenterio del conejo. Ehrlich les dio el nombre derivado del griego *mastos* (alimentar) porque pensaba que los gránulos citoplásmicos que observó eran el resultado de la fagocitosis.

3. Resuma la función de los mastocitos.

La función de los mastocitos fue desconocida durante muchos años. Se sabe que estas células son parte integral de la inflamación y desempeñan un papel importante en las enfermedades alérgicas. También están implicadas en enfermedades infecciosas, particularmente infestaciones por parásitos y afecciones neoplásicas. Los mastocitos están presentes en los mamíferos. Inicialmente, se pensó que eran equivalentes tisulares de los basófilos de la circulación periférica. Recientemente, se han caracterizado bien en humanos y ratones y se ha descubierto que son diferentes de los basófilos.

Church MK, Lei-Schaffer F: The human mast cell. J Allergy Clin Immunol 99:155-160, 1997.

PUNTOS CLAVE: CARACTERÍSTICAS DE LOS MASTOCITOS 

1. Los mastocitos se originan de una célula madre pluripotente, CD34+, derivada de la médula ósea.
2. Los mastocitos son células mononucleares presentes en diversos tejidos.
3. Los mastocitos habitualmente son redondos pero pueden tener una forma de huso o alargada.
4. Los mastocitos liberan mediadores preformados y de nueva generación.
5. El receptor primario de la superficie de la célula del mastocito es un receptor FcεRI de alta afinidad.

4. ¿Cómo se identifican los mastocitos?

Pueden observarse al examinar las células de la mucosa nasal, la piel, la mucosa intestinal, el tejido del aparato respiratorio y los raspados conjuntivales. Con el microscopio óptico, los mastocitos tienen una forma redondeada y el citoplasma contiene numerosos gránulos intracelulares que se tiñen característicamente con colorante de toluidina o alciano de color violeta a púrpura rojizo. El color es el resultado de una reacción entre la heparina muy acídica de los mastocitos

y la anilina básica de los colorantes azules. Sin embargo, algunos basófilos son de menor tamaño y poseen un núcleo multilobulado. Los basófilos se tiñen de forma similar con toluidina y tinción de alciano; los mastocitos no se tiñen con hematoxilina-eosina. También pueden identificarse mediante: 1) microscopia electrónica; 2) las proteasas específicas de sus gránulos citoplásmicos, y 3) la caracterización de marcadores de superficie celulares específicos de los mastocitos.

5. Describa la estructura de un mastocito.

Los mastocitos, habitualmente, son redondeados pero pueden tener forma en huso o alargada, típicamente entre 9 y 12 micras de diámetro. El núcleo de los mastocitos tiene una forma ovoide. El citoplasma contiene muchos gránulos. Los gránulos secretores tienen una membrana fosfolipídica bilaminada singular que contiene lisosomas con enzimas oxidativas e hidrolasas ácidas.

6. Resuma la ontogenia del mastocito.

Los mastocitos se originan de una célula madre CD34+ pluripotente que, a su vez, deriva de la médula ósea. Cuando se cultivan en presencia de factor de célula madre, estas células madre se estimulan para producir un número enormemente alto de mastocitos. Las citocinas que aumentan el desarrollo de los mastocitos incluyen la interleucina (IL)-3, la IL-5 y la IL-6. Al contrario de lo que se creía al principio, los mastocitos y los basófilos no tienen un linaje común. Los basófilos tienen un linaje común con los eosinófilos. Los mastocitos completan su maduración y diferenciación en los tejidos y pueden sobrevivir varios meses.

McNeil HP, Austen KF: Biology of the mast cell. En Frank MM, Austen KR, Claman HN, Unanue ER (eds): Samter's Immunological Diseases, 5th ed. Boston, Little, Brown, 1995, pp 185-204.

7. Explique la heterogeneidad en la estructura y formación de los mastocitos en los diferentes tejidos.

La heterogeneidad en la estructura y función de los mastocitos en los diferentes tejidos se basa en estímulos microambientales durante la fase de diferenciación y maduración. Los factores de crecimiento del mastocito incluyen el ligando *c-kit* o factor de célula madre (el factor de célula madre es el ligando de alta afinidad de un protooncogén *c-kit*) que es segregado por los fibroblastos. Los precursores del mastocito cultivados con los fibroblastos dan lugar a líneas celulares más maduras que los cultivados solamente con IL-3. Cuando los fibroblastos y la IL-3 están presentes en los cultivos, la diferenciación del mastocito aumenta debido a la actividad sinérgica del factor de célula madre y otros factores de crecimiento, como el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), la IL-3 y la IL-6.

Galli SJ: New concepts about the mast cell. N Engl J Med 328:257-265, 1993.

8. ¿Qué es el *kit*?

El *kit* o el *c-kit* es el homólogo celular del oncogén del gen *v-kit* que se encuentra en el virus del sarcoma felino. El gen *c-kit*, localizado en el cromosoma 4q11-12, es un miembro de la familia tirosincinasa de tipo 3.

9. ¿Cuál es la relación entre el factor de la célula madre y el *kit*?

La señalización por medio del *c-kit* es importante para la diferenciación, maduración y supervivencia de los mastocitos. El gen *c-kit* también sirve como receptor del factor de diferenciación y crecimiento de plaquetas (PDGF), el factor estimulador de colonias de macrófago (M-CSF) y el factor de la célula madre (también denominado ligando del *kit*).

10. ¿Cómo se distingue un mastocito de un basófilo?

Véase la tabla 20-1.

TABLA 20-1. • CÓMO DISTINGUIR UN MASTOCITO DE UN BASÓFILO

Mastocitos	Basófilos
Mayores (9-12 μm)	Menores (5-7 μm)
Núcleo redondo	Núcleo multilobulado
Contienen prostaglandina D_2	Ausencia de prostaglandina D_2
Concentración alta de triptasa	Concentración baja de triptasa
Quimasa en los mastocitos MC_{TC}	Ausencia de quimasa

11. Defina las dos clases de mastocitos en los humanos.

Los humanos tienen dos clases de mastocitos: los que segregan la proteasa triptasa neutra (denominados MC_T) y los que también segregan otras enzimas, principalmente carboxipeptidasa, catepsina G y quimasa (denominados MC_{TC}). Ambas formas de mastocitos humanos contienen cantidades similares de histamina. Las diferentes formas de mastocitos se encuentran, preferentemente, en tejidos corporales distintos.

12. ¿Dónde se encuentran las células MC_T? Describa su función.

Las células MC_T se encuentran, predominantemente, en la submucosa gastrointestinal, piel y estructuras vasculares. Parece que están relacionadas más estrechamente con los problemas inflamatorios o las enfermedades alérgicas y se denominan mastocitos asociados al sistema inmunitario. También poseen una función en la defensa del huésped y están disminuidos en los síndromes de inmunodeficiencia. Los mastocitos se han relacionado con la defensa contra enfermedades parasitarias del intestino, así como con la inmunidad innata frente a la invasión bacteriana. Aumentan alrededor de las áreas de activación de los linfocitos Th2.

13. ¿Dónde se encuentran las células MC_{TC}?

Las células MC_{TC} se encuentran más habitualmente en el tejido conjuntivo del pulmón, aparato respiratorio alto e intestino delgado. A veces, se denominan mastocitos no asociados con el sistema inmunitario.

14. Exponga los receptores de la superficie celular del mastocito.

El receptor primario de la superficie celular del mastocito es el receptor $Fc\varepsilon RI$ de afinidad elevada. Este receptor consta de una cadena α, una cadena β y dos cadenas γ. La transducción de la señal a través de la membrana celular está regulada por alteraciones en la cola citoplásmica carboxiterminal de las cadenas β o γ. Otros receptores de superficie celular incluyen CD43, CD45, CD44, CD68, *kit* e IL4R. Los mastocitos también poseen receptores para IgG y anafilotoxinas, los complementos C3a y C5a.

PUNTOS CLAVE: RECEPTORES EN LA SUPERFICIE DEL MASTOCITO

1. IgE
2. CD43
3. CD44
4. CD45
5. CD68
6. *Kit*
7. IL4R
8. IgG

15. ¿Qué tipo de mediadores liberan los mastocitos?

Los mastocitos liberan mediadores preformados y de nueva generación. Los efectos clínicos de los síndromes de mastocitosis se relacionan directamente con los efectos de la liberación de ambas categorías de mediadores de esta célula.

Church MK, Holgate ST, Shute JK, et al: Mast cell-derived mediators. En Middleton E Jr, Ellis EF, Yunginger JW, et al (eds). Allergy: Principles and Practice, 5th ed. St. Louis, Mosby, 1998, pp 146-167.

16. ¿Cuáles son los mediadores preformados mejor conocidos de los liberados por los mastocitos?

El mediador mejor conocido de los preformados en los mastocitos es la **histamina**. La histamina deriva del aminoácido histidina y los mastocitos la segregan espontáneamente en cantidades pequeñas. La cantidad de histamina contenida en un mastocito es del orden de 3-8 pg. La amina biogénica **serotonina** es otro de los mediadores preformados. La **heparina** también está presente en grandes cantidades. Los efectos de la heparina incluyen estimulación de la célula endotelial y activación de la vía de las cininas.

17. ¿Qué otros mediadores preformados contienen los mastocitos?

Los mastocitos también tienen concentraciones altas de proteasas neutras (aproximadamente, 60 pg por célula). La proteasa neutra, triptasa, está presente en los mastocitos humanos y de roedores. La triptasa es una serina proteasa presente en forma tetramérica, con un peso molecular total de 200 a 560 kD. Hay dos pares de subunidades, designadas α y β, con pesos moleculares variables (debido a grados variables de glucosilación), entre 31 y 38 kD.

Los mastocitos también contienen proteoglucanos, factores quimiotácticos, como el factor quimiotáctico del eosinófilo (ECF) y el factor quimiotáctico del neutrófilo (NCF); enzimas oxidativas; otras aminas biógenas; e hidrolasas ácidas, como β-hexosaminidasa, β-glucuronidasa, β-D-galactosidasa y arilsulfatasa.

Church MK, Holgate ST, Shute JK, et al: Mast cell-derived mediators. En Middleton E Jr, Ellis EF, Yunginger JW, et al (eds). Allergy: Principles and Practice, 5th ed. St. Louis, Mosby, 1998, pp 146-167.

18. Resuma el mecanismo primario por el que se activan los mastocitos.

Los mastocitos se activan principalmente como resultado de la unión, desencadenada por el antígeno, de la IgE al receptor FcεRI de afinidad elevada de la superficie del mastocito, seguida del enlace cruzado entre moléculas contiguas. Los mastocitos también poseen receptores IgG de afinidad baja, FcγRII y FcγRIII. La interacción antígeno-IgE da lugar a la unión cruzada de las moléculas FcεRI en la superficie del mastocito.

19. ¿Cuáles son los siguientes pasos en la activación de los mastocitos?

La unión cruzada de las moléculas FcεRI en la superficie del mastocito da lugar a la activación de la tirosincinasa, que cataliza la fosforilación de varios sustratos, incluyendo la fosfolipasa Cg1 y las cadenas β y γ del receptor FcεRI. A su vez, esta fosforilación da lugar a la activación de la proteincinasa y a la movilización intracelular de los iones de calcio, que entonces producen la activación de la fosfolipasa A2. La activación de la fosfolipasa da lugar a la escisión del ácido araquidónico a partir de los fosfolípidos de membrana. Los lisofosfolípidos resultantes son activos produciendo la fusión de la membrana plasmática con la membrana de los gránulos secretores, lo que da lugar a la extrusión de mediadores bioactivos de la célula, como la histamina (desgranulación).

20. ¿De qué otra manera puede inducirse la liberación de histamina?

La liberación de histamina por los mastocitos también puede inducirse por autoanticuerpos contra el receptor FcεRI de la IgE en pacientes con urticaria crónica idiopática (UCI). Factores no inmunológicos, como el ejercicio, la presión, el traumatismo o el frío, también pueden dar lugar a la activación del receptor FcεRI.

21. Describa las características del receptor FcεRI.

El receptor FcεRI es el receptor de afinidad elevada para la IgE. Es una proteína tetramérica que consta de una cadena α, una cadena β y dos cadenas γ. La cadena α se extiende hacia fuera de la célula y contiene los receptores para la IgE. La subunidad β es responsable de la amplificación de la señal. El receptor FcεRI se correlaciona con las concentraciones séricas de IgE.

22. ¿Cuántos receptores FcεRI existen en la superficie de un mastocito?

Hay de 10.000 a 1.000.000 de receptores FcεRI en la superficie de un mastocito. La agregación del 1 al 15% de estos receptores da lugar a la desgranulación.

23. ¿Cuáles son los efectos biológicos de la histamina?

La histamina es una hormona que ejerce sus efectos sobre otras células uniéndose a los receptores de la superficie de células inflamatorias y no inflamatorias. Hay dos tipos habituales de receptores de histamina, designados H_1 y H_2. Un tercer tipo de receptor de histamina, H_3, se encuentra en las terminaciones presinápticas de los nervios, en los sistemas nerviosos periférico y central. No parece haber un papel significativo para el receptor H_3 en las afecciones alérgicas o la inflamación.

24. ¿Cuáles son los efectos fisiológicos de la histamina?

- Contracción del músculo liso gastrointestinal y bronquial.
- Secreción ácida gástrica.
- Retracción de la célula endotelial.
- Aumento de la permeabilidad vascular.
- Vasodilatación.
- Aumento de la permeabilidad de las membranas plasmáticas.
- Estímulo de la quimiotaxis.
- Infiltración de neutrófilos y eosinófilos.
- Estimulación de la liberación de otros mediadores neuropeptídicos.

25. Enumere los efectos clínicos de la histamina sobre la piel.

- Prurito.
- Pápula y eritema.
- Habones.

26. ¿Cuáles son los efectos clínicos de la histamina en el sistema respiratorio?

- Sibilancias.
- Hiperreactividad bronquial.
- Edema pulmonar.
- Producción de moco.

27. ¿Cómo afecta la histamina al sistema vascular?

La histamina puede dar lugar a inestabilidad y colapso circulatorios.

28. Enumere los efectos clínicos de la histamina en el aparato digestivo.

- Retortijones.
- Gastritis.
- Úlceras pépticas.

PUNTOS CLAVE: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA MASTOCITOSIS SISTÉMICA



1. Urticaria pigmentosa.
2. Mastocitomas solitarios.
3. Anomalías de la sangre periférica.
4. Lesiones óseas líticas.
5. Leucemia de mastocitos.
6. Úlcera péptica.
7. Malabsorción.
8. Afectación hepática o esplénica.
9. Linfadenopatía periférica.

29. ¿Qué gravedad comportan los efectos clínicos de la histamina?

Las manifestaciones graves de los síntomas descritos anteriormente pueden producir la muerte.

30. ¿Cuál es la función de la triptasa en la inflamación aguda y la mastocitosis?

La triptasa comprende hasta el 20% del contenido proteico celular total en un mastocito. Puesto que los basófilos no liberan triptasa, la medición de su concentración puede ser un indicador más específico de la activación del mastocito y de su desgranulación que la histamina. En los pacientes con asma, anafilaxia o mastocitosis sistémica, puede encontrarse triptasa en el líquido de lavado broncoalveolar tras una exacerbación. Se ha encontrado que la triptasa tiene una actividad de activación del complemento y puede escindir el fibrinógeno.

31. ¿Cuáles son los mediadores de nueva generación de los mastocitos?

Al contrario que los mediadores preformados, los mastocitos también producen mediadores al activarse por la unión del antígeno al receptor FcεRI o con otros estímulos. Estos mediadores incluyen los metabolitos del ácido araquidónico, la prostaglandina D2 (PGD2), el leucotrieno C4 (LTC4) y el factor activador plaquetario (PAF), que se sintetizan mediante la activación de la lipoxigenasa y de la ciclooxigenasa, están presentes, ambas, en los mastocitos.
La desgranulación del mastocito también es un acontecimiento importante en la liberación de citocinas. Los mastocitos generan y liberan citocinas proinflamatorias e inmunomoduladoras, incluyendo el factor alfa de necrosis tumoral (TNF-α), las interleucinas (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-16), linfotoxina, factor de transformación del crecimiento-β (TGF-β) y la endotelina. Algunas interleucinas tienen actividad proinflamatoria y mitógena.

Church MK, Holgate ST, Shute JK, et al: Mast cell-derived mediators. En Middleton E Jr, Ellis EF, Yunginger JW, et al (eds). Allergy: Principles and Practice, 5th ed. St. Louis, Mosby, 1998, pp 146-167.

32. ¿Cuáles son los desencadenantes de la desgranulación del mastocito?

Muchos tipos diferentes de estímulos pueden desencadenar la desgranulación mastocitaria:

- Unión cruzada de los receptores FcεRI en la superficie del mastocito inducida por el antígeno.
- Autoanticuerpos IgG frente a la IgE o el receptor FcεRI.

- Estímulos físicos (p. ej., frío, calor, presión, agua, luz ultravioleta, vibración, ejercicio).
- Mediadores celulares (p. ej., proteína básica mayor, interleucinas como IL-3, factor de célula madre).
- Productos químicos (p. ej., dextrano, compuesto 40/80, acetato de miristato de forbol, ionóforo A23187, sulfato de protamina).
- Medicaciones y drogas.
- Sustancias naturales (p. ej., anafilotoxinas C3a y C5a, neuropéptidos como la sustancia P, venenos).

33. ¿Qué fármacos pueden desencadenar la desgranulación de los mastocitos?

- Medios de contraste radiológico.
- Hormona adrenocorticotropa (ACTH).
- Doxorrubicina.
- Daunorrubicina.
- Codeína.
- Morfina.
- Vancomicina.
- Vitamina A.
- Polimixina B.

34. Defina la mastocitosis sistémica.

La mastocitosis sistémica es un conjunto heterogéneo de trastornos cuyos síntomas clínicos son el resultado de un aumento del número de mastocitos en los tejidos. Los órganos implicados pueden incluir piel, aparato digestivo, pulmón, cerebro, hueso, médula ósea, hígado, bazo y ganglios linfáticos.

35. ¿Cómo se clasifica la mastocitosis?

Basándose en la Clasificación de la Organización Mundial de la Salud de Tumores de los Tejidos Hematopoyéticos y Linfoides y sobre la base de la Clasificación del Consenso sobre Mastocitosis establecida en Viena en 2000, la mastocitosis puede clasificarse según las siguientes categorías:

1. Mastocitosis cutánea.
2. Mastocitosis sistémica indolente sin trastorno hematológico asociado:
   - Mastocitosis sistémica consuntiva.
   - Mastocitosis aislada de la médula ósea.
3. Mastocitosis sistémica con un trastorno asociado no hematológico del mastocito:
   - Síndrome mielodisplásico.
   - Enfermedad mieloproliferativa.
   - Leucemia mieloblástica aguda.
   - Linfoma no-Hodgkin.
4. Mastocitosis sistémica agresiva.
5. Sarcoma mastocitario.
6. Leucemia mastocítica.
7. Mastocitoma extracutáneo.

36. ¿A qué edad se presenta la mastocitosis?

La mastocitosis puede ocurrir a cualquier edad pero, aproximadamente, el 60% de los casos se desarrolla antes de los 2 años, el 75% antes de los 15 años, y la mayoría de los casos restantes antes de los 40 años.

37. ¿Cuáles son las consecuencias de la mutación del codón 816 *c-kit* en la mastocitosis?

La mutación del gen *c-kit* en el codón 816 puede producir la activación de los mastocitos en la mastocitosis sistémica en ausencia del factor de célula madre. Este hecho es importante porque significa que la activación de los mastocitos independiente del ligando puede ser un defecto primario que origina la hiperproducción de mastocitos, y la consiguiente mastocitosis.

38. ¿Cómo se realiza el diagnóstico de mastocitosis sistémica?

El diagnóstico fiable de la mastocitosis requiere: 1) el criterio principal de infiltrados multifocales y densos de mastocitos en la médula ósea y un criterio menor, o 2) tres criterios menores. Los cuatro criterios menores se listan a continuación:

1. Concentración de triptasa sérica mayor de 20.
2. Detección de una mutación en el codón 816 *c-kit.*
3. Morfología en huso de los mastocitos.
4. Coexpresión en la citometría de flujo de CD117, CD25 y CD2 por la población de mastocitos de la médula ósea.

39. Exponga la frecuencia con la que los diversos órganos están implicados en la mastocitosis.

La piel es el órgano sistémico más frecuentemente afectado en la mastocitosis sistémica, seguido del aparato digestivo, la médula ósea, el hígado, el bazo y los ganglios linfáticos. La frecuencia específica con la que estos órganos están implicados en la mastocitosis sistémica varía de un estudio a otro. Con esto en mente, en la tabla 20-2 se muestran algunas tasas de frecuencia citadas a menudo.

TABLA 20-2. • FRECUENCIA DE AFECTACIÓN DE ÓRGANOS SISTÉMICOS EN LA MASTOCITOSIS

Sistema orgánico	Porcentaje	Afecciones observadas con mayor frecuencia
Piel	90-100	Urticaria pigmentosa, mastocitomas solitarios
Hematológico	28-70	De varios grados, incluyendo anomalías de sangre periférica, lesiones líticas de los huesos, leucemia de mastocitos
Gastrointestinal	70	Úlcera péptica, malabsorción, afectación hepática o esplénica
Linfático	26	Linfadenopatía periférica

40. ¿Qué es la urticaria pigmentosa?

Una de las manifestaciones más frecuentes en la piel de la mastocitosis sistémica es la urticaria pigmentosa. Su aspecto puede variar, pero típicamente se describe como máculas rojo-marrones que aparecen primeramente en el tronco y después se extienden. La urticaria pigmentosa tiende a respetar las palmas y las plantas. En general, las lesiones son muy pruriginosas. El prurito puede exacerbarse por cambios ambientales, incluyendo calor o fricción. En las muestras de biopsia se observan gran número de mastocitos que abarcan todas las capas de la dermis.

Venzor J, Baer SC, Huston DP: Urticaria pigmentosa. Immunol Allergy Clin North Am 15:775-784, 1995.

41. ¿Quién describió por primera vez la urticaria pigmentosa?
A mitad del siglo XIX, Nettleship describió por primera vez la afección cutánea. En 1878, Snagster fue el primero en utilizar el término «urticaria pigmentosa». Inicialmente, se describieron todos los casos en pacientes que tenían solamente unos pocos días a unos pocos meses de edad, con resolución espontánea seguida de hiperpigmentación. Sin embargo, la urticaria pigmentosa puede ocurrir en cualquier grupo de edad.

42. Además de la urticaria pigmentosa, ¿cuáles son las otras dos manifestaciones cutáneas de la mastocitosis sistémica?
Las otras presentaciones cutáneas de la mastocitosis sistémica son el mastocitoma solitario y la telangiectasia macular eruptiva persistente.

43. Describa un mastocitoma solitario.
El mastocitoma es un nódulo aislado; puede presentarse al nacimiento. Habitualmente, está hiperpigmentado y se localiza en una extremidad distal. Puede asociarse prurito local. El mastocitoma solitario es la manifestación más habitual de la mastocitosis en niños menores de 2 años.

44. Describa la telangiectasia macular eruptiva persistente.
Aproximadamente, el 1% de los pacientes con mastocitosis sistémica puede presentar telangiectasia macular eruptiva persistente. Esta afección suele ocurrir en adultos, y se manifiesta en una de las numerosas máculas telangiectásicas, principalmente en el tronco. El prurito puede variar. Las lesiones son de 3-6 mm de diámetro y empeoran con el traumatismo.

45. ¿Cuál de las tres afecciones cutáneas puede aparecer de forma ampollosa?
Cualquiera de las formas de mastocitosis referidas anteriormente, incluyendo la urticaria pigmentosa, puede aparecer en forma ampollosa. La urticaria pigmentosa ampollosa habitualmente ocurre en niños menores de 3 años. La formación de una ampolla hemorrágica y su ulceración son características de las lesiones. Es frecuente la afectación de otros órganos.

Kettelhut BV, Metcalfe DD. Pediatric mastocytosis. Ann Allergy 73:197-202, 1994.

46. ¿Qué es la mastocitosis cutánea difusa?
La mastocitosis cutánea difusa es otra presentación rara de la mastocitosis en niños pequeños. El engrosamiento marrón amarillento o de color rojo y la liquenificación caracterizan la afección cutánea.

47. Describa el signo de Darier.
En los pacientes con urticaria pigmentosa, el frotamiento de las lesiones maculares da lugar a una reacción de habón-eritema alrededor de la lesión original que se conoce como signo de Darier (fig. 20-1).

48. Resuma los hallazgos de biopsia cutánea en la urticaria pigmentosa y en la mastocitosis cutánea difusa.
En la urticaria pigmentosa, las muestras de biopsia presentan un aumento en el número de mastocitos de la dermis. La mayoría de las células identificadas en la piel de los pacientes es de la variedad MC_{TC}. Los mastocitos infiltran primeramente el tercio superior de la dermis pero puede encontrarse un aumento de su número por todos los sitios. En pacientes con afectación sistémica, los mastocitos pueden tener una morfología atípica. Los mastocitos también se agregan perivascularmente. Los hallazgos de biopsia cutánea en la mastocitosis cutánea difusa son similares a los de la urticaria pigmentosa.

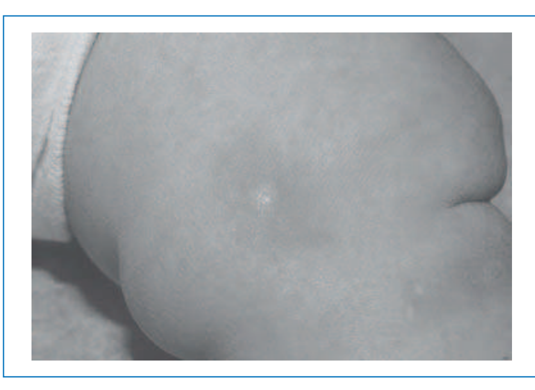


Figura 20-1. Signo de Darier (pápula y eritema de una pápula marrón después del rascado). (De Morelli JG: Pediatric dermatology. En Fitzpatrick JE, Aeling JL: Dermatology Secrets, 2.ª ed. Philadelphia, Hanley & Belfus, 2001, Fig. 7, p. 339.)

49. Enumere los sitios más habituales de lesiones de la médula ósea en la mastocitosis sistémica.

En orden de frecuencia decreciente: los huesos largos, la pelvis, las costillas y el cráneo.

50. ¿Existe un componente genético en la mastocitosis sistémica?

La mastocitosis sistémica, generalmente, es esporádica pero también se ha encontrado un patrón familiar autosómico dominante. La mastocitosis sistémica de comienzo pediátrico se observa más habitualmente en caucásicos. Parece haber un ligero predominio masculino.

51. ¿Cuál es el diagnóstico diferencial de la urticaria pigmentosa?

Como la piel es el órgano afectado más habitualmente en la mastocitosis sistémica, el diagnóstico diferencial está determinado, a menudo, por el aspecto de las lesiones cutáneas. Uno debe tener en cuenta la urticaria idiopática y el angioedema. Otras posibilidades pueden incluir la anafilaxia recurrente y la esclerodermia. El feocromocitoma y el tumor carcinoide pueden también manifestarse con los mismos signos de inestabilidad vascular que se observan habitualmente en la mastocitosis sistémica. Estas afecciones pueden descartarse con la medición de catecolaminas urinarias.

52. ¿Cuál es el diagnóstico diferencial de la mastocitosis sistémica?

En ausencia de cambios cutáneos, la presencia de una rubefacción inexplicada, cambios en sangre periférica, o megalias de los órganos viscerales puede apoyar el diagnóstico de mastocitosis. Otros diagnósticos que pueden confundirse incluyen otras formas de shock (cardiogénico, endotóxico y hemorrágico); reacciones a medicamentos o factores físicos; angioedema hereditario; enfermedades no orgánicas, como disfunción de las cuerdas vocales; y ataques de pánico o histéricos. Si se sospecha el diagnóstico, es particularmente importante obtener una biopsia de médula ósea para confirmar y clasificar la enfermedad porque su clasificación desempeña un papel importante en el pronóstico.

53. Describa las manifestaciones digestivas de la mastocitosis sistémica.

Los pacientes con mastocitosis sistémica generalmente se quejan de dolor abdominal, diarrea, náuseas y vómitos. Algunos pacientes pueden presentar úlceras gástricas. También puede haber afectación hepática y del bazo en la mastocitosis sistémica, aunque menos frecuentemente. Se ha observado fibrosis hepática, y se ha referido deficiencia en vitamina B_{12}.

54. Defina los xantelasmoides.
Xantelasmoides es un término utilizado por Fox, en 1875, para describir la piel hiperpigmentada de pacientes con urticaria pigmentosa. La piel pigmentada se describió como lisa, prominente y firme.

PUNTOS CLAVE: DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA MASTOCITOSIS SISTÉMICA



1. Urticaria idiopática.
2. Angioedema hereditario.
3. Shock anafiláctico.
4. Otras formas de shock: cardiogénico, hemorrágico, endotóxico.
5. Disfunción de cuerdas vocales.
6. Factores psicológicos: ataques de pánico o ataques de histeria.

55. ¿Cuáles son las concentraciones normales de histamina plasmática?
La semivida de la histamina en sangre es de, solamente, unos 20 segundos, y la medición de la concentración de histamina como marcador de activación del mastocito no es práctica. La liberación de histamina no solamente es una función de la activación del mastocito puesto que los basófilos también liberan histamina en gran medida. Se ha encontrado que las concentraciones de histamina en los asmáticos son mucho mayores que las concentraciones en personas no atópicas y que en las personas atópicas no asmáticas. Las concentraciones de histamina en este último grupo oscilan entre 1 y 5 nmol/l, mientras que en los asmáticos oscilan entre 3 y 14 nmol/l. Las concentraciones de histamina aumentan en los asmáticos durante los síntomas de asma aguda.

56. ¿Cómo se miden las concentraciones de histamina y triptasa?
Las concentraciones de histamina y triptasa pueden medirse por inmunoensayo. La triptasa se mide con el inmunoensayo basado en los anticuerpos anti-B12 y G5. El G5 es un anticuerpo monoclonal de ratón que reconoce un epítopo lineal de la triptasa desnaturalizada e inactiva. El inmunoensayo con anticuerpo anti-G5 no detecta el tetrámero activo. La sensibilidad del ensayo G5-triptasa que se emplea actualmente es de 1 ng/ml. El inmunoensayo con anticuerpo que reacciona con G5 reconoce preferentemente la subunidad β. En contraste, el inmunoensayo con anticuerpo monoclonal que reacciona con B12 detecta las dos subunidades, la β y la α. De los pacientes con mastocitosis sistémica, el 50% tiene concentraciones basales de triptasa significativamente superiores a 1 ng/ml.

57. ¿Cuál es el significado de las concentraciones de histamina plasmática?
Desgraciadamente, debido a la brevedad de la semivida de la histamina plasmática, la medición de las concentraciones de histamina en pacientes con mastocitosis o anafilaxia tiene una utilidad limitada. Además, como la histamina se libera de basófilos durante la toma de la muestra de sangre, las concentraciones de histamina no reflejan enteramente la activación del mastocito. Sin embargo, en pacientes con urticaria grave por frío se ha observado una elevación en las concentraciones de histamina plasmática, con concentraciones máximas que se alcanzan, aproximadamente, 8 minutos después del estímulo frío. Este hallazgo se corresponde con la liberación de histamina observada en las muestras de biopsia cutánea.

58. ¿Cuál es el significado de las concentraciones plasmáticas de triptasa?

La triptasa se ha utilizado en el diagnóstico de la anafilaxia sistémica porque su semivida es algo más larga (de 1,5 a 2,5 horas). Las concentraciones medias normales de triptasa α en suero o plasma son de 4,5 ng/ml. La triptasa β normalmente es indetectable. La medición de las concentraciones de triptasa en el suero o en el plasma puede ser útil para determinar la respuesta terapéutica dirigida a disminuir la activación del mastocito.

Schwartz LB: Laboratory assessment of immediate hypersensitivity and anaphylaxis. Use of tryptase as a marker of mast cell-dependent events. Immunol Allergy Clin North Am 14: 339-350, 1994.

59. Exponga el papel del mastocito en la anafilaxia.

La anafilaxia no es un síndrome típico que se asocie con mastocitosis sistémica, sino que ocurre como resultado de la desgranulación de los mastocitos con liberación de mediadores a la circulación. Los síntomas clínicos de la anafilaxia son el resultado directo de la liberación de histamina, triptasa y otros mediadores vasoactivos. La triptasa β está implicada en la anafilaxia sistémica dependiente del mastocito, mientras que la triptasa α se encuentra elevada en la mastocitosis sistémica. La sustancia P, el péptido intestinal vasoactivo y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina se liberan durante una reacción anafiláctica. Los mastocitos también liberan cininogenasa. Otros mediadores mastocitarios liberados en anafilaxia incluyen heparina, prostaglandinas D_2 y F2a, leucotrienos B4, C4 y D4, factor activador plaquetario, linfocinas como IL-3, IL-5 y TNF, factor quimiotáctico de eosinófilos y factor quimiotáctico de neutrófilos, proteasas neutras, proteína básica mayor y factores estimuladores del ácido araquidónico.

60. Exponga el papel del mastocito en la reacción anafilactoide.

Las reacciones anafilactoides son clínicamente indistinguibles de las anafilácticas pero no están mediadas por la IgE ni por los mastocitos. La desgranulación de los mastocitos en las reacciones anafilactoides puede estar desencadenada por la activación del receptor FcεRI por estímulos no inmunológicos.

61. ¿Cuál es el significado de los mastocitos en la urticaria?

La urticaria ocurre en un 10-20% de la población en algún momento de su vida. Los signos incluyen prurito, vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular de la dermis superficial. La reacción de pápula y eritema es un marchamo de las lesiones urticariales. La histamina, la prostaglandina D_2, los cisteinil leucotrienos, el factor activador plaquetario y la bradicinina median en la producción de la pápula-eritema. La producción de eritema indica un aumento de la vasodilatación. En las biopsias de piel de lesiones urticariales activas se ha hallado una cantidad de mastocitos aumentada 10 veces.

62. ¿Cuáles son los efectos de los metabolitos del ácido araquidónico en la mastocitosis sistémica?

El ácido araquidónico es un precursor de un número de mediadores mastocitarios de nueva generación, incluyendo la prostaglandina D_2, el leucotrieno C4 y el tromboxano A_2. El leucotrieno C4 es el producto predominante de la vía lipoxigenasa. Los efectos del leucotrieno C4 incluyen vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular. El LTC4 también es un constrictor de arteriolas. Los mastocitos también producen pequeñas cantidades de LTB4, que desempeña un papel importante en la quimiotaxis del neutrófilo. Los efectos de la PGD_2 incluyen el aumento de la permeabilidad vascular y la vasodilatación. La PGD_2 también puede producir vasoconstricción pulmonar y aumento de la liberación de histamina por los basófilos. Así mismo, es un quimioatrayente de neutrófilos, lo cual contribuye a los efectos cutáneos

y gastrointestinales observados en la mastocitosis. El factor activador de plaquetas (PAF) también puede liberarse durante la activación del mastocito. Además de aumentar la permeabilidad vascular, el PAF también induce quimiotaxis y activación del neutrófilo y del eosinófilo.

63. Describa las funciones biológicas de las citocinas liberadas por los mastocitos.
Las citocinas liberadas por los mastocitos pueden tener actividad biológica, proinflamatoria, inmunomoduladora y/o mitógena, como se muestra en la tabla 20-3.

TABLA 20-3.• EFECTOS BIOLÓGICOS DE LAS CITOCINAS LIBERADAS POR LOS MASTOCITOS

Citocina	Efectos
IL-1α, IL-1β	Aumenta la liberación de histamina; estimula la secreción de IL-10; aumenta la expresión de moléculas de adhesión de la célula endotelial, de factor activador de linfocitos; estimula la síntesis de IL-2 y del receptor de IL-2; estimula la inflamación en la enfermedad alérgica
IL-2	Inhibe la actividad de IL-4
IL-3	Activación, desgranulación y quimiotaxis de eosinófilos; desgranulación de mastocitos; activación de monocitos, prolongación de la supervivencia del eosinófilo; induce la proliferación de mastocitos
IL-4	Activa los linfocitos T; produce el cambio de isotipo a la producción de IgE; induce la producción de IL-6 por las células endoteliales; induce la producción de VCAM-1
IL-5	Quimiotaxis y activación del eosinófilo
IL-6	Aumenta la liberación de histamina; inhibe la producción de IL-1 y TNF
IL-8	Quimiotaxis de neutrófilos; activa los neutrófilos; inhibe la liberación de histamina; induce la producción de leucotrieno B4
IL-10	Inhibe la supervivencia del eosinófilo; inhibe la síntesis de IgE inducida por IL-4, del factor inhibidor de la síntesis de citocinas y la proliferación de mastocitos
IL-13	Desempeña un papel en la inflamación alérgica; relacionada estrechamente con la IL-4 y pueden compartir un receptor común
IL-16	Papel en los trastornos inflamatorios, como asma; modula la respuesta quimiotáctica linfocitaria de los linfocitos CD4+
TNF-α	Activa una variedad de células proinflamatorias, incluyendo linfocitos T, monocitos, eosinófilos y neutrófilos; regula al alza la expresión de moléculas de adhesión de la célula endotelial; estimula la producción de ICAM-1
INF-γ	Inhibe el cambio al isotipo IgE inducido por IL-4 e IL-13
GM-CSF	Prolonga la supervivencia de eosinófilos; activación de eosinófilos, monocitos y neutrófilos; desgranulación autoestimulada de los mastocitos; quimiotaxis del eosinófilo

64. Resuma el abordaje general del tratamiento de la mastocitosis sistémica.
No hay curación conocida para la mastocitosis sistémica. Así pues, el tratamiento de los trastornos del mastocito se enfoca sobre el control de los síntomas relacionados con la libera-

ción de los mediadores de la célula. La evitación de los desencadenantes físicos y químicos habituales es de extrema importancia. Los efectos de la histamina más habitualmente tratables incluyen la urticaria y el prurito, los retortijones gastrointestinales, el aumento de la producción de ácido gástrico y los episodios de anafilaxia. El paciente debería llevar siempre adrenalina.

65. ¿Cómo se controlan los síntomas relacionados con la liberación de histamina?

En tanto que la mayoría de los efectos inflamatorios de los mastocitos están mediados por la activación del receptor H_1, los síntomas gastrointestinales, en particular, pueden relacionarse con los receptores H_2, que están presentes en concentraciones altas en las células parietales secretoras de ácido en el intestino. En consecuencia, pueden ser necesarios antagonistas H_1 y H_2. La disponibilidad de antihistamínicos de segunda generación, incluyendo cetirizina, loratadina, desloratadina y fexofenadina, han proporcionado avances en el control de los síntomas referidos anteriormente por la ausencia de efectos secundarios sedantes y por su semivida larga. Por esta razón, se prefieren estos fármacos a las medicaciones vendidas sin receta como la difenhidramina.

En los casos graves, pueden añadirse antihistamínicos como la hidroxizina o el antidepresivo tricíclico doxepina. Se sabe que la doxepina tiene una actividad antihistamínica H_1 y H_2 muy potente. Debe usarse, principalmente, por la noche por sus efectos secundarios sedantes. Se ha demostrado que la ciproheptadina, que tiene efectos antihistamínicos y antiserotonínicos, es beneficiosa en el tratamiento de la mastocitosis. Los ejemplos de antagonistas del receptor H_2 incluyen ranitidina y cimetidina.

66. ¿Cómo se controlan los efectos clínicos de otros mediadores del mastocito?

El control de los efectos clínicos de otros mediadores del mastocito plantea un problema más difícil por la falta de agentes bloqueantes específicos para dichos mediadores. Hasta ahora, no hay datos clínicos que apoyen la eficacia de los antagonistas del receptor de leucotrienos en los trastornos del mastocito. Los agentes estabilizadores del mastocito, como el cromoglicato disódico oral, pueden ser particularmente útiles en el control de los síntomas gastrointestinales; sin embargo, es costoso. La pauta diaria es de 20-40 mg/kg/día, dividida en cuatro dosis. El ketotifeno puede usarse también y proporciona algún beneficio en el control de la sintomatología cutánea.

67. Exponga el papel de los glucocorticoides en el tratamiento de la mastocitosis.

Se pueden utilizar los glucocorticoides para controlar la inflamación resultante de la liberación de los mediadores de los mastocitos. Se ha utilizado la metilprednisolona junto con la ciclosporina para tratar la mastocitosis sistémica agresiva. Los glucocorticoides tópicos de potencia elevada, como el dipropionato de betametasona, pueden utilizarse para tratar las manifestaciones cutáneas. Se ha referido algún éxito con el uso de psoralenos con radiación ultravioleta de onda larga, con el tiempo. En las lesiones aisladas, las inyecciones locales de glucocorticoides pueden ser eficaces.

68. ¿Cómo se tratan las formas más agresivas de mastocitosis?

Desgraciadamente, existe tratamiento poco efectivo para las formas más agresivas de la mastocitosis sistémica o leucemia de mastocitos. Se ha encontrado que el interferón γ-2b en dosis de 0,5 millones de unidades por día es eficaz para reducir la linfadenopatía en las localizaciones retroperitoneales y mesentéricas. También se observó alguna disminución de los mastocitos en la médula ósea. Aunque los autores del estudio con interferón detectaron una reducción de la excreción urinaria de metabolitos de histamina, no hubo efecto en las con-

centraciones séricas de triptasa. Los efectos secundarios frecuentes del interferón γ-2b incluyen hipotiroidismo, trombocitopenia y depresión.

69. Describa el abordaje de los pacientes con afectación hepática grave y ascitis.

En pacientes con afectación hepática grave y ascitis, los glucocorticoides pueden ser beneficiosos y, ocasionalmente, puede ser necesaria una derivación portocava para el tratamiento de la hipertensión portal.

70. ¿Qué modalidades nuevas de tratamiento están investigándose?

Las nuevas modalidades de tratamiento en investigación incluyen el interferón α, que se dirige al precursor del mastocito; el 2-CDA (cladribina); el imatinib, que se dirige contra la tirosincinasa; y el trasplante de médula ósea. Los resultados de estas modalidades terapéuticas han sido diversos.

71. Exponga el pronóstico de la mastocitosis sistémica.

El pronóstico de la mastocitosis sistémica depende del grado de gravedad de la enfermedad. La leucemia de mastocitos es una enfermedad grave, con una tasa de supervivencia media de solamente 6 meses. La biopsia de médula ósea puede ser útil en el pronóstico. Los pacientes con enfermedad indolente pueden tratarse con intervención farmacológica; la enfermedad puede incluso regresar espontáneamente. El pronóstico de la mastocitosis sistémica es mejor en niños cuando comienza antes de los 10 años de edad. Globalmente, el 50% de los niños con urticaria pigmentosa tiene resolución espontánea del trastorno para la segunda década de vida.

Kettelhut BV, Metcalfe DD. Pediatric mastocytosis. Ann Allergy 73:197-202, 1994.

72. Defina la leucemia de mastocitos.

Los pacientes con leucemia de mastocitos tienen un pronóstico peor. La médula ósea de estos pacientes está infiltrada por mastocitos anormales. Estas células pueden verse en la circulación periférica y a veces abarcan hasta el 90% de los leucocitos. La leucemia de mastocitos ocurre en menos del 2% de todos los pacientes con mastocitosis sistémica.

73. Exponga las dosis e indicaciones de los antagonistas H_1 y H_2 habitualmente recetados.

Un gran número de antihistamínicos con y sin receta está al alcance del paciente alérgico. El único antihistamínico no sedante disponible sin receta es la loratadina. Las características de los antihistamínicos se muestran en la tabla 20-4. Respecto al uso de antihistamínicos en las madres lactantes, tanto los antihistamínicos sedantes como los no sedantes se secretan en la leche materna, pero solamente los sedantes producen efectos secundarios, como sedación o irritabilidad en el lactante con lactancia materna.

74. ¿Cuál es el papel de la activación del mastocito en el síndrome de muerte súbita del lactante?

En el síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL) se han hallado signos post mórtem de la activación del mastocito. Estos hallazgos incluyen concentraciones elevadas de triptasa en 50 pacientes con SMSL en comparación con 15 controles normales. Esta posible activación del mastocito da lugar a la hipótesis de que la anafilaxia podría ser la causa del SMSL.

Platt MS, Yunginger JW, Sekula-Perlman A, et al: Involvement of mast cells in sudden infant death syndrome. J Allergy Clin Immunol 94:250-256, 1994.

TABLA 20-4. • DOSIS DE ANTIHISTAMÍNICOS

Fármaco	Dosis de adulto	Dosis pediátrica	Disponible en	Sin receta	Categoría embarazo
Antagonistas H_1					
Antihistamínicos de primera generación					
Difenhidramina	25-50 mg/6 h	1-2 mg/kg/4-6 h	Líquido, comprimido y otros	Sí	No disponible
Hidroxizina	12,5-25 mg/6 h	12,5 mg/6 h (< 6 años) 12,5-25 mg/6 h (> 6 años)	Líquido, comprimido	No	No disponible
Ciproheptadina	4 mg/6 h	0,25-1 mg/kg/día (2-6 años) 4 mg/8 h (7-14 años)	Comprimido	No	B
Fumarato de clemastina	1 mg/12 h	0,25-1 mg/kg/12 h	Comprimido	Sí	No disponible
Maleato de clorfeniramina	8-12 mg/12 h	0,2 mg/kg/12 h	Comprimido y líquido en combinación con otros medicamentos	Sí	No disponible
Antihistamínicos de segunda generación					
Fexofenadina	180 mg/24 h	30 mg/12 h (> 6 años)	Comprimido	No	C
Loratadina	10 mg/24 h	5 mg/24 h (> 2 años)	Jarabe, comprimido, reditab	Sí	B
Desloratadina	5 mg/24 h	5 mg/24 h (> 12 años)	Comprimido	No	C
Cetirizina	10 mg/24 h	2,5 mg (6-23 meses) 5 mg/24 h (> 2 años)	Comprimido, comprimido masticable, jarabe	No	B
Antagonistas H_2					
Cimetidina	300 mg/6 h	20-40 mg/kg/día	Comprimido, líquido e inyección	Sí	B
Ranitidina	150 mg/12 h	6-10 mg/kg/día	Comprimido	No	B
Famotidina	20 mg/12 h	1 mg/kg/día	Comprimido, suspensión	No	B
Nazitidina	150 mg/12 h	No disponible			

PÁGINAS WEB



1. American College of Allergy, Asthma and Immunology: www.acaai.org
2. National Library of Medicine: www.nlm.nih.org

BIBLIOGRAFÍA

1. Benjamini E, Leskowitz, S. Immunology: A Short Course, 2nd ed. New York, Wiley-Liss, 1991.
2. Bier OG, Dias Da Silva W, Gotze D, Mota I: Fundamentals of Immunology. New York, Springer-Verlag, 1981.
3. Bierman CW, Pearlman DS: Allergic Diseases from Infancy to Adulthood, 2nd ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 1988
4. Church MK, Holgate ST, Shute JK, et al: Mast cell-derived mediators. In Middleton E Jr, Ellis EF, Yunginger JW, et al (eds). Allergy: Principles and Practice, 5th ed. St. Louis, Mosby, 1998, pp 146–167.
5. Church MK, Lei-Schaffer F: The human mast cell. J Allergy Clin Immunol 99:155–160, 1997.
6. Galli SJ: New concepts about the mast cell. N Engl J Med 328:257–265, 1993.
7. Hurwitz S: Unclassified disorders. In Clinical Pediatric Dermatology: A Textbook of Skin Disorders of Childhood and Adolescence. Philadelphia, W.B. Saunders, 1993, pp 663–694.
8. Kaposi M: Pathology and Treatment of Diseases of the Skin. New York, William Wood & Company, 1895.
9. Kennard CD. Evaluation and treatment of urticaria. Immunol Allergy Clin North Am 15:785–802, 1995
10. Kettelhut BV, Metcalfe DD. Pediatric mastocytosis. Ann Allergy 73:197–202, 1994.
11. McNeil HP, Austen KF: Biology of the mast cell. In Frank MM, Austen KR, Claman HN, Unanue ER (eds): Samter's Immunological Diseases, 5th ed. Boston, Little, Brown, 1995, pp 185–204.
12. Metcalf D: Mastocytosis syndromes. In Middleton E Jr, Ellis EF, Yunginger JW, et al (eds): Allergy: Principles and Practice, 5th ed. St. Louis, Mosby, 1998, pp 1093–1103.
13. Metcalfe DD, Austen KF: Mastocytosis. In Frank MM, Austen KR, Claman HN, Unanue ER (eds). Samter's Immunological Diseases, 5th ed. Boston, Little, Brown, 1995, pp 599–606.
14. Platt MS, Yunginger JW, Sekula-Perlman A, et al: Involvement of mast cells in sudden infant death syndrome. J Allergy Clin Immunol 94:250–256, 1994.
15. Schwartz LB: Laboratory assessment of immediate hypersensitivity and anaphylaxis. Use of tryptase as a marker of mast cell-dependent events. Immunol Allergy Clin North Am 14: 339–350, 1994.
16. Venzor J, Baer SC, Huston DP: Urticaria pigmentosa. Immunol Allergy Clin North Am 15:775–784, 1995.

ÍNDICE ALFABÉTICO

Los números de página en **negrita** indican capítulos completos.

T